PCT/FR01/03559

DERIVES HETEROCYCLYLALCOYL PIPERIDINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule

qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également leur préparation et les compositions les contenant. Dans les demandes de brevet WO 99/37635 et WO 00/43383 ont été décrits des

dans laquelle le radical R, est notamment alcoxy (C1-6), R, est hydrogène, R, est en position -2 ou -3 et représente alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué CH₂-R₂ pour lequel R₃ est selectionné parmi alcoyle hydroxyalcoyle, alcenyle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylalcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyl, alcènylcarbonyle, hydroxy éventuellement substitué par alcoyle ..., R, est un groupe alcènyloxycarbonyle, alcoylcarbonyle, alcoyloxycarbonyle, 10 15

amino, et Z, à Z, sont N ou CR, ... Ces produits manifestent une activité oxygène, soufre, sulfinyle, sulfonyle, NR,1, CR,R, pour lequel R, et R, représentent H, thiol, alcoylthio, halo, trifluorométhyle, alcènyle, alcènylearbonyle, hydroxy, éventuellement substitué ..., n est 0 à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment 20

éventuellement substitué, hétéroarylalcoyle éventuellement substitué, hétéroaroyle

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

n'avait été synthétisé jusqu'à ce jour et par conséquent aucune activité biologique antimicrobienne. Cependant aucun dérivé disubstitué en position -4 de la pipéridine n'avait été découverte non plus pour de tels produits. De lègères modifications sur les structures déjà connues pouvant entraîner des variations importantes d'activité, il n'était pas évident que des dérivés disubstitués en position -4 de la pipéridine aient également une activité antibactérienne. Dans la demande de brevet européen EP30044 ont été décrits des dérivés de quinoléine utiles comme cardiovasculaires, répondant à la formule générale :

-CH2-CHOH-, -CH3-CO- ou -CO-CH2-, R, est H, OH ou alcoyloxy, R, est éthyle ou vinyle, R, est notamment alcoyle, hydroxyalcoyle, cycloalcoyle, hydroxy, alcenyle, dans laquelle R, est notamment alcoyloxy, A-B est -CH2-CH2-, -CHOH-CH2-, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylalcoyle, diphénylalcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, benzoyl ou benzoylalcoyle éventuellement substitué, hétéroaryle ou hétéroarylalcoyle éventuellement substitué et Z est H ou alcoyle ou forme avec R, un radical cycloalcoyle. ន 12

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) pour lesquels : X,, X,, X,, et X, représentent respectivement >C-R', à >C-R', ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote, 20

R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅, sont identiques ou différents et représentent un atome hétérocyclyle ou hétérocyclylthio aromatique mono ou bicyclique, hydroxy, d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, alcoyloxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluorométhylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cyano, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, NRaRb ou -CONRaRb (pour lesquel Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, leoyle, cycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique ou Ra et

s

2

pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou R2 représente hydroxyméthyle, alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone substitué par carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, cyano ou -CONRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis -CO-Rc, -CHOH-Rc, -C(cycloalcoyle)-Rc, ou -CH=CH-Rc pour lequel Rc est représente carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, cyano, cycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, ou I'un de Ra ou Rb représente hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, ou Ra et Rb forment ensemble -CONRaRb (pour lequel Ra et Rb représentent respectivement hydrogène, alcoyle, comme ci-dessus, ou R, représente un radical de structure -CF,-Rc, -C(CH,),-Rc, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, ou -CONRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, 13 20

R, représente un radical phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, alk-R°, pour lequel alk est un radical alcoyle et R°, représente hydrogène, halogène, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyle, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyle, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyl N-alcoyl amino, -N-(cycloalcoyle), acyle, cycloalcoylcarbonyle, phényle, phénosy, phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, phénylamino, N-alcoyl N-phényl amino, N-cycloalcoyl N-phényl amino, -N-(phényle), phénylalcoyloxy, phénylalcoylthio,

30

35

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, hétérocyclyloxy, hétérocyclylthio, hétérocyclylamino, définis comme ci-dessus dans la définition de R2, ou bien Rº3 représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylaicoyle, hétérocyclyle ou phénylalcoylamino, N-cycloalcoyl N-hétérocyclyl amino, hétérocyclylalcoylthio, hétérocyclylalcoylsulfinyle, hétérocyclylalcoylsulfonyle, hétérocyclylalcoylamino, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, (les parties hétérocyclyle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), carboxy, alcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquel Ra et Rb sont hétérocyclylalcoyle dont la partie hétérocyclyle est aromatique mono ou bicyclique, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylsulfinylalcoyle, phénylsulfonylalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétérocyclyloxyalcoyle, hétérocyclylthioalcoyle, hétérocyclylsulfinylalcoyle, hétérocyclylsulfonylalcoyle, hétérocyclylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, hétérocyclylthio, hétérocyclylsulfinyle, hétérocyclylsulfonyle, (les parties hétérocyclyle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), phénylthio, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou cycloalcoyle, ou bien R°, représente un radical -C≡C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, phénylthioalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, hétérocyclylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, (les parties hétérocyclylthioalcoyle, hétérocyclyle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), ou bien R°, représente un radical -CF2-phényle ou -CF2-hétérocyclyle aromatique mono ou N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, phénoxyalcoyle, phénylalcoylsuifonyle, hétérocyclylsulfonyle, hétérocyclylalcoyloxy, hétérocyclyloxyalcoyle, phénylalcoyle, N-alcoyl N-bétérocyclyl amino, shénylalcoylsulfinyle, hétérocyclytsulfinyle, hétéroyclylcarbonyle, hétérocyclylalcoyle, bicyclique, ្ន 12 52 20

Y représente un radical >CH-Re pour lequel Re est hydrogène, fluoro, hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquel Ra et Rb sont définis comme ci-avant pour R, ou représentent l'un un atome d'hydrogène et l'autre un radical alcoyloxycarbonyle, acyle, cycloalcoylcarbonyle, benzoyle ou hétérocyclylcarbonyle dont la partie hétérocyclyle est aromatique mono ou bioyclique, ou bien Y représente un radical difluorométhylène, carbonyle, hydroxyiminométhylène, alcoyloxyiminométhylène,

cycloalcoyloxyiminométhylène, ou un radical cycloalcoylène-1,1 contenant 3 à 6 atomes de carbone, et

n est un nombre entier de 0 à 4

hétérocyclyle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano, alcoylamino, -NRaRb pour étant entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou trifluorométhoxy, lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, trifluorométhyle, alcoylthioalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfonylalcoyle, alcoyloxyalcoyle, halogénoalcoyle,

sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous leur forme syn ou anti ou leur mélange ainsi que leurs sels, sont de puissants agents antibactériens.

ខ

Il est entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention 15 spéciale) 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone. Il est également entendu que les radicaux qui représentent ou portent un atome d'halogène représentent un halogène choisi parmi fluor, chlore, brome ou iode. De préférence le fluor. Dans la formule générale ci-dessus, lorsque les radicaux représentent ou portent un substituant hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, ce dernier contient 5 à 10 chaînons et peut être choisi (à titre non limitatif) parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, indolyle, benzothiényle, benzofuranyle indazolyle, benzothiazolyle, naphtyridinyle, quinolyle, isoquinolyle, cinnolyle, benzimidazolyle pouvant être éventuellement substitués par les substituants énoncés ci-dessus. benzoxazolyle, quinoxalyle, quinazolyle, 20

25

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de la chaîne R, sur le dérivé hétérocyclylalcoyi pipéridine de formule générale :

8

PCT/FR01/03559

des formes énantiomères ou diastéréoisomères et/ou le cas échéant des formes syn ou lans laquelle X1, X3, X3, X4, X3, R1, R2, Y et n sont définis comme précédemment, et R, étant protègé lorsqu'il porte un radical carboxy ou amino, suivie le cas échéant de l'élimination du radical protecteur d'acide ou d'amine, éventuellement de la séparation anti et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

La condensation de la chaîne R, sur la pipéridine s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :

dans laquelle R, est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyle, un radical trifluorométhylsulfonyle ou p.toluènesuifonyle, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte (azote ou argon par exemple) dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une que l'atome d'azote de la pipéridine du dérivé de formule générale (II) est éventuellement protégé selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant. Il est entendu molécule ou la réaction ; par exemple la protection s'effectue par un radical protecteur choisi parmi t.butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle. ខ្ព 15 20

De préférence, on fait agir un dérivé de formule générale (IIa) pour lequel X est un atome de brome ou d'iode. Lorsque R, représente un radical phényle, il est également possible de faire agir le dérivé R₃-X iodé ou bromé en présence d'un catalyseur au palladium selon la méthode décrite dans J. Org. Chem., 6066 (1997) ou Tet. Lett., 6359 (1997). Le catalyseur au palladium peut être choisi parmi le tris dibenzylidèneacétone dipalladium, ou le diacétate de palladium avec un ligand comme le 2,2'-bis (diphénylphosphino)-1,1'-25

binaphtyle ou le 2-(di-t-burylphosphino)biphēnyle par exemple, une base comme le tertiobutylate de sodium ou le carbonate de césium dans un solvant comme le tétrahydrofuranne, le tétraglyme ou le toluène, en présence éventuellement d'un éther couronne comme le 18-C-6 (1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane). La réaction s'effectue à une température comprise entre 20 et 110°C.

Lorsque R₃ représente un radical -alk-R°, pour lequel alk est un radical alcoyle et R°, représente -C=C-Rd dans lequel Rd est phényle, phénylalcoyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalcoyle aromatique mono ou bicyclique, il est souvent préférable de condenser un halogénure d'alcynyle : HC=C-alk-X pour lequel alk est défini comme ci-dessus et X est un atome d'halogène, puis de substituer la chaîne par un radical phényle, phénylalcoyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalcoyle.

ព

Dans cette alternative, l'addition de la chaîne alcynyle s'effectue au moyen d'un halogénure d'alcynyle HCeC-alk-X pour lequel X est de préférence l'atome de brome, dans les conditions énoncées ci-dessus pour la condensation de la chaîne R,, en présence ou non d'un iodure de métal alcalin comme par exemple l'iodure de potassium ou de sodium.

La substitution par un radical phényle ou hétérocyclyle s'effectue par action d'un halogénure dérivé du radical cyclique à substituer, en présence de triéthylamine, en milieu anhydre dans un solvant tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) et en présence d'un sel de palladium comme par exemple le tétrakis triphénylphosphine palladium et d'iodure cuivreux, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

50

La substitution par un radical phénylalcoyle ou hétérocyclylalcoyle s'effectue par action de l'halogénure correspondant, en milieu basique par exemple en présence de l'hydrure de potassium ou de sodium ou du n-butyllithium, dans un solvant comme un éther (tétrahydrofuranne) ou un amide (diméthylformamide) à une température comprise entre -60°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

25

Il est entendu que, si les radicaux alcoyle représentés par R, portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés après la réaction. On opère selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2*** éd.), A. Wiley - Interscience Publication

39

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

(1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press

Le radical carboxy protègé porté par R₂ peut être choisi parmi les esters facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthylique, benzylique,

5 tertiobutylique, ou bien les esters de phénylpropyle ou d'allyle. Eventuellement la protection du radical carboxy s'effectue simultanément à la réaction. Le cas échéant, la protection du radical amino s'effectue au moyen des radicaux protecteurs habituels cités dans les références ci-dessus.

La mise en place et l'élimination de ces radicaux protecteurs s'effectue selon les méthodes habituelles, mentionnées ci-dessus pour R,

Lorsque R, represente un radical -alk-R°, pour lequel alk est un radical alcoyle et R°, represente un radical phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétérocyclyloxy, hétérocyclylthio ou hétérocyclylamino dont la partie hétérocyclyle est aromatique, il peut être préférable de construire la chaîne étapes par étapes en condensant d'abord une chaîne Ho-alk-X pour laquelle X est un atome d'halogène, de préférence l'iode, dont la chaîne d'abord une chaîne Ho-alk-X pour laquelle X est un atome d'halogène, de préférence l'iode, dont les condensant d'abord l'abord l

une chaîne HO-alk-X pour laquelle X est un atome d'halogène, de préférence l'iode, dans les conditions décrites ci-dessus pour la réaction du produit de formule générale (IIa), puis en transformant la chaîne hydroxyalcoyle en une chaîne halogénoalcoyle, méthanesulfonylalcoyle ou p.toluènesulfonylalcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure Ar-ZH pour lequel Ar est un radical phényle ou hétérocyclyle aromatique et Z est un atome de soufre, d'oxygène ou d'arons

La transformation de la chaîne hydroxylée en chaîne halogénoalcoyle ou p.tohuênesulfonyle s'effectue selon les méthodes habituelles d'halogénation ou de sulfonylation, notamment on fait agir un agent d'halogénation comme le chlorure de thionyle, les dérivés halogénés du phosphore : trichlorure ou tribromure de phosphore par exemple) ou un agent de sulfonylation comme par exemple le chlorure de méthanesulfonyle, le chlorure de p.toluênesulfonyle ou l'anhydride trifluorométhanesulfonique. La réaction s'effectue dans un solvant organique comme un solvant chloré (dichlorométhane ou chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0 et 60°C. Dans certains cas il peut être avantageux d'opérer en présence d'une base

comme la pyridine ou la triéthylamine.

précédemment pour l'action du dérivé de formule générale (IIa), en présence d'une potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de La réaction du dérivé aromatique Ar-ZH s'effectue avantageusement comme décrit base comme une base azotée par exemple, dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de reflux du mélange réactionnel. Il peut être avantageux d'opérer en présence d'iodure de potassium. Selon l'invention, les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) peuvent être préparés selon la méthode de condensation décrite ci-après, puis le cas échéant transformés selon l'une des méthodes O à O suivantes, par opération subséquente à partir de l'un des dérivés de formule générale (II) déjà obtenu, pour préparer les dérivés répondant aux différentes alternatives de Y et/ou de R,, R',, R', R'3, R'4 ou R'5. 2

Il est entendu que lorsque des radicaux acide carboxylique sont présents sur la les méthodes mentionnées dans les références citées précédemment. Il est également entendu que préalablement aux réactions pouvant interférer avec l'amine de la les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon pipéridine du dérivé de formule générale (II), cette demière est protégée, puis libérée après la réaction. La protection s'effectue selon les méthodes habituelles, comme molécule, ces demiers sont préalablement protégés puis libèrés après la réaction selon notamment par un radical t.butoxycarbonyle ou précisé ci-dessus, benzyloxycarbonyle. 50.

Re dans Y est un atome d'hydrogène s'effectue par condensation d'un dérivé Selon l'invention, la préparation des produits de formule générale (II) pour lesquels hétérocyclique de formule générale 25

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

dans laquelle R₁, X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène, sur un dérivé de la pipéridine de formule générale :

Ė

carboxylique, suivie de l'élimination des radicaux protecteurs et/ou suivie de la dérive portant le radical R, R', R', R', R', R', attendu, et le cas échéant hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) ainsi obtenu, pour conduire au transformation, par opération subséquente, des substituants du bicycle du dérivé dans laquelle Rz est un radical protecteur et R", est défini comme précédemment ou représente un radical protégé si R, représente ou porte une fonction acide élimination du/des radicaux protecteurs encore présents sur la molécule.

9

Le radical Rz peut être tout groupement protecteur de l'atome d'azote compatible avec la réaction (t-butyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle par exemple). Les groupements protecteurs des fonctions acides sont choisis parmi les groupements habituelles dont la mise en place et l'élimination n'affectent pas le reste de la molécule, notamment ceux mentionnés dans les références citées précédemment.

15

(tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) à une température comprise entre -20 et méthodes décrites par Suzuki et al. Pure and Appl. Chem., 57, 1749 (1985). La La réaction s'effectue par action successive d'un organoborane (9borabicyclo{3,3,1}nonane par exemple) dans un solvant tel qu'un éther 20°C puis du dérivé bicyclique de formule générale (III) pour lequel Hal représente de préférence un atome de brome ou d'iode ou un atome de chlore, par analogie avec les réaction s'effectue généralement en présence d'un sel de palladium (chlorure de phosphate de potassium à une température comprise entre 20°C et la température de palladium diphénylphosphinoférrocene par exemple) et d'une base comme reflux du solvant. 20 25

O Les hétérocyclylalcoyl pipéridines de formule générale (II) pour lesquelles Re dans Y représente un radical hydroxy, peuvent être préparées par oxydation en milieu (II) pour lequel Re dans Y est un atome d'hydrogène. L'oxydation s'effectue par action de l'oxygène, de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le basique du dérivé correspondant hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale

PCT/FR01/03559

11

diméthylsulfoxyde en présence de tert-butanol et d'une base telle le tert-butylate de potassium ou de sodium à une température comprise entre à 0 et 100°C.

Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel Re dans Y est un atome de fluor, est préparé par fluoration à partir du dérivé pour lequel Re est hydroxy. La réaction

- est misse en oeuvre en présence d'un fluorure de soufre [par exemple en présence d'un trifluorure d'aminosoufre (trifluorure de diéthylamino soufre (Tetrahedron, 44, 2875 (1988), trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor ¹⁸), trifluorure de morpholino soufre par exemple) ou alternativement en présence de tétrafluorure de soufre (1. Org. Chem., 40, 3808 (1975)]; alternativement la réaction de fluoration peut aussi s'effectuer au moyen d'un agent de fluoration comme l'hexafluoropropyl diéthylamine (JP 2 039 546) ou la N-(chloro-2 trifluoro-1,1,2 éthyl) diéthylamine.
 - On opère dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (par exemple dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme) ou dans un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) à une température comprise entre -78 et 40°C (de préférence aoxum 0 et 30°C). Il est avantageux d'opérer en milieu inerte (argon ou azote notamment).
- Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est un radical alcoyloxy ou cycloalcoyloxy, est préparé par action d'un halogénure d'alcoyle ou de cycloalcoyle sur le dérivé correspondant de formule générale (II) pour lequel Re est hydroxy. La réaction s'effectue généralement au moyen du bromure ou du chlorure, dans un solvant inerte tel que le N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple) ou un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 20 et 100°C.

20

25 Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Y est un radical carbonyle peut être préparé par oxydation du dérivé correspondant de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est un radical hydroxy. Cette oxydation s'effectue par exemple au moyen de permanganate de potassium éventuellement dans d'une solution de soude (par exemple soude 3N), à une température comprise entre -20 et 20°C, ou bien par action de chlorure d'oxalyle en présence de diméthylsulfoxyde, suivie de l'addition d'une amine telle la triéthylamine, dans un solvant inerte tel le dichlorométhane, le diméthylsulfoxyde à une température comprise entre -60 et 20°C par analogie avec la méthode décrite par D. SWERN et

coll., J. Org. Chem., 44, 4148 (1979).

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

12

Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Y est un radical difluorométhylène peut être préparé par dihalogénation du produit de formule générale (II) pour lequel Y est carbonyle dans des conditions analogues à celles de la fluoration décrite précédemment.

5 Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Y est un radical hydroxyiminométhylène peut être préparé par action de l'hydroxylamine sur un dérivé de formule générale (II) pour lequel Y est un radical carbonyle. La réaction s'effectue généralement dans un solvant inerte tel qu'un alcool (éthanol, méthanol) et éventuellement en présence de soude (soude 1N par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Y est un radical alcoyloxyiminométhylène ou cycloalcoyloxyiminométhylène peut être préparé par action d'un halogenure d'alcoyle ou de cycloalcoyle sur le dérivé correspondant de formule générale (II) pour lequel Y est hydroxyiminométhylène. La réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que la N_iN-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple) ou un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 20 et 100°C. De préférence on utilise un bromure.

- Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est un radical –NRaRb peut être préparé à partir du dérivé tosyloxy correspondant par action d'une amine HNRaRb (ou le cas échéant de l'ammoniac lorsque Re est NH3, dans un solvant inerte tel le N.N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel. Lorsque l'on fait agir l'ammoniac, on opère de préférence sous pression (2 à 20 atmosphères) à une température comprise entre 20 et 100°C. Lorsque l'on opère
 - réactionnel. Lorsque l'on fait agir l'ammoniac, on opère de préfèrence sous pression (2 à 20 atmosphères) à une température comprise entre 20 et 100°C. Lorsque l'on opère au moyen d'une amine HNRARb, la réaction s'effectue éventuellement en présence d'une base comme une trialkylamine (triéthylamine par exemple), la pyridine ou un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple).
- 30 Le dérivé pour lequel Re dans Y est tosyloxy est obtenu à partir du produit de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est hydroxy, par action du chlorure de tosyle dans la pyridine, à une température comprise entre -10 et 20°C.

PCT/FR01/03559

13

Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est un radical carboxy peut être préparé par action d'un cyanure alcalin sur le dérivé tosyloxy correspondant dans un solvant organique comme le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, ou en milieu hydroorganique, par exemple un mélange eau-alcod, à une température comprise entre 0°C et la tempétature d'ébullition du mélange réactionnel, suivie de l'hydrolyse du nitrile obtenu par action d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, éventuellement d'un alcool aliphatique inférieur, à une température comprise entre 0°C et la tempétature d'ébullition du mélange réactionnel. De préférence on utilise le cyanure de sodium ou de potassium.

10 Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipérdine de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est un radical alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle ou -CO-NRaRb peut être préparé par action respectivement de l'alcool ou de l'amine correspondant sur le dérivé de formule générale (II) pour lequel Re dans Y est un radical carboxy. La réaction s'effectue en présence d'un agent de condensation comme un carbodilimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodilimide) ou le N,N'-diimidazolecarbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (N,N-diiméthylformamide), un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-12-éthane, chloroforme par exemple) ou le diméthylsulfoxyde à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

20 © Le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel Y est un radical cycloalcoyléne-1,1 peut être préparé par action, en milieu basique, d'un produit de structure Hal-Alk-Hal pour lequel Alk est le radical alcoylène correspondant au cycloalcoylène attendu, sur un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel Re dans Y est un atome d'hydrogène. La réaction s'effectue généralement dans un solvant inerte tel que le N,N-diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 20 et 100°C.

② Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, représente un radical alcoyle, cycloalcoyle, phéryle, hétérocyclyle, benzyle, hétérocyclylméthyle peuvent être préparés par action d'un dérivé du bore de structure R', B(OH), (R' i signifiant l'un des substituants R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, ou R'₃) ou de structure 9-alcoyl (ou 9-cycloalcoyl)-9-borabicyclo [3.3.1] nonane sur un dérivé de formule générale (II) pour lequel le substituant R'₁ est un atome de brome, d'iode ou de chlore par analogie avec les méthodes décrites par F.

30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

7

DIEDERICH et P. J. STANG, Metal Catalysed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, (1997) en présence d'un sel de palladium (par exemple le tétrakis triphénylphosphine ou le chlorure de palladium diphénylphosphine ferrocène) et d'une base comme le phosphate de potassium, dans un solvant inerte tel qu'un amide (N_iN-diméthylformamide par exemple), un éther (tétrahydrofuranne par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

① Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R., R'., R'., R'., représente un radical –NRaRb peuvent être préparés par action d'une amine HNRaRb sur un dérivé de formule générale (II) pour lequel le substituant R', (R'i signifiant l'un des substituants R,, R',, R', R', ou R',) est un atome de brome, d'iode ou de chlore par analogie avec les méthodes décrites dans J. Org. Chem., 6066 (1997) et Tetrahedron Lett., 6359 (1997) en présence d'un catalyseur de palladium dans des conditions semblables à celles décrites pour la réaction du dérivé halogèné de formule (III) sur le dérivé de formule générale (II).

Lorsque Ra et Rb représentent des atomes d'hydrogène, le dérivé aminé obtenu peut être transformé en un dérivé fluoré par action d'un nitrite alcalin (nitrite de sodium par exemple) en milieu acide (acide tétrafluoroborique ou acide hexafluorophosphorique) dans l'eau à une température comprise entre -10 et 20°C pour préparer un tétrafluoroborate ou un hexafluorophosphate de diazonium suivie de la pyrolise du produit obtenu selon la réaction de Baz-Schieman, Org. Synth., Coll 5, 133 (1973).

20

© Les dérivés hétérocyclylalcoyi pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₄ r'₅ représente un radical alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, benzyloxy, hétérocyclylméthyloxy peuvent être préparés par action de l'alcool ou du thiol correspondant sur le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel l'un des R'₁ est un atome de brome, d'iode ou de chlore. La réastion s'effectue généralement dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), le méthyllithium ou le n-butylithium à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

de R., R'., R'., R'., R', R', représente un radical hydroxy peuvent être préparés à Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un partir du dérivé correspondant pour lequel l'un des R'i est méthoxy par action d'un acide fort tel que l'acide bromhydrique à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

obtenus par analogie avec la méthode décrite par SUN W. Y. Synlett., 11, 1279 (1997) pour préparer un dérivé pour lequel R', est un radical -O-CS-SCH, à partir du dérivé hydroxylé correspondant; ce radical est transformé en un radical Les dérivés hetérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R., R',, R',, R',, R', représente un radical trifluorométhoxy peuvent être trifluorométhyle par application des méthodes décrites par KUROBOSHI M. et coll. Tetrahedron Lett., 33(29), 4173 (1992) en présence de 1,3-dibromo-5,5dimethylhydantoine dans un complexe HF-pyridine à une température comprise entre

par action du dérivé halogéné correspondant sur le dérivé de formule générale (II) pour lequel le R', à modifier est hydroxy. On opère de préférence au moyen du dérivé bromé, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) ou diméthylsulfoxyde, en bulyllithium éventuellement en présence d'un sel de palladium [par analogie avec les Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R., R', R', R', R', représente un radical alcoyloxy, cycloalcoyloxy, phénoxy, benzyloxy, hétérocyclyloxy ou hétérocyclylméthyloxy peuvent être obtenus présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), le méthylithium, nméthodes décrites dans J. Am. Chem. Soc., 4369 (1999); Tetrahedron Lett., 8005 (1997); Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2047 (1998)], à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. 12 20 25

triflurométhylation (dérivé bromé Br-CF, ou iodé I-CF, notamment) sur le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel l'un des R, est un atome de brome, d'iode ou de chlore, en présence de cuivre ou d'un sel de cuivrel tel Cul, dans un solvant © Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels R, représente un radical trifluorométhyle peuvent être préparés par action d'un agent de comme le diméthylformamide, entre 20 et 150°C, par analogie avec J.C.S. Chem. Commun., 1, 53 (1992) ou Chem. Commun., 18, 1389 (1993).

8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Dans le cas du radical trifluorométhylthio; on procède par analogie avec la méthode O Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels 'un de R., R', R', R', R', R', représente un radical alcoylthio, cycloalcoylthio, trifluorométhylthio, phénylthio ou hétérocyclylthio peuvent être obtenus par action du dérivé halogéné correspondant sur le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine portant un substituant mercapto. On opère de préférence au moyen du dérivé bromé, dans les conditions décrites ci-dessus pour l'action d'un dérivé halogéné sur un alcool, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. décrite dans Tet. Lett., 33(44), 6677 (1992).

Le dérivé mercapto de l'hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) peut être obtenu à partir du dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel l'un des R'i analogie avec les méthodes décrites par Q.L. ZHOU et coll., Tetrahedron, 15, 4467 AMSTUTS, J. Am. Chem. Soc., 68, 498 (1946). La réaction s'effectue par exemple est un atome de brome, d'iode ou de chlore (de préférence un atome de brome) par (1994); C. BIENIAUZ et coll., Tetrahedron Letters, 34, 6, 939 (1993) et E.D. éthanol par exemple) éventuellement en présence d'eau à une température comprise en présence de Na,PO,S ou de Na,S dans un solvant inerte tel un alcool (méthanol, entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. 9 15

l'un de R₁, R'₁, R'₂, R'₃, R'₄, R'₅ représente un radical cyano peuvent être obtenus à partir du dérivé correspondant pour lequel l'un des R', est un atome d'halogène de Des dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels preférence un atome de brome ou d'iode par application des méthodes décrites par J. Org. Chem., 60, 14, 4324 (1995), en présence de CuCN, de KCN éventuellement en HALLEY F. et coll., Synth. Comm., 27, 7, 1199 (1997) et TSCHAEN D. M. et coll., présence d'un catalyseur. 20 25 Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un cycloalcoyloxycarbonyle ou -CO-NRaRb peuvent être préparés à partir du dérivé cyano, selon les méthodes habituelles de transformation en un acide, en un ester et en un amide, qui n'affectent pas le reste de la molécule et dont certaines des conditions de mise en œuvre ont été rappelées ci-avant. Notamment, en présence d'un dans un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne), un amide (N,N-diméthylformamide) ou un solvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2-éthane, chloroforme) à une de R., R', R', R', R', représente un radical carboxy, alcoyloxycarbonyle, carbodiimide (N.N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N.N'-diimidazole carbonyle, température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. 30

PCT/FR01/03559

(II) pour lequel l'un des R', représente un radical carboxy, au moyen d'un agent de réduction comme par exemple l'hydrure de lithium et d'aluminium, un borohydrure dans d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple) ou un sofvant chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2-éthane, chloroforme par l'un de R., R'., R'., R'., R', représente un radical hydroxyméthyle peuvent être obtenus par réduction d'un dérivé hétérocyclytalcoyl pipéridine de formule générale exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du © Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels mélange réactionnel.

- cycloalcoyloxyméthyle peuvent être obtenus par action du dérivé halogéné de R., R', R', R', R', R', représente un radical alcoyloxyméthyle ou pipéridine correspondant pour lequel le R', représente un radical hydroxyméthyle. La réaction s'effectue généralement dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (N,N-diméthylformamide par Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un correspondant (de préférence le dérivé bromé) sur le dérivé hétérocyclylalcoyl exemple) ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple) ou un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par exemple), à une température comprise entre 20 et 100°C. 9 15
- de R., R',, R',, R',, R', représente un radical fluorométhyle peuvent être obtenus par action d'un agent de fluoration sur le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel le R'; correspondant représente un radical hydroxyméthyle. La réaction peut Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un être mise en œuvre dans les conditions de fluoration décrites précédemment pour la mise en place d'un radical Re signifiant le fluor. 50 25
- cycloalcoylthiométhyle peuvent être obtenus par action du thiol correspondant sur un dérive hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel le R', à modifier est halogénométhyle par exemple), un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) ou le Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R₁, R', R', R', R', représente un radical alcoylthiométhyle ou (halogène étant de préférence un atome de brome ou de chlore). La réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple) ou un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium par 8

3

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

18

exemple), à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine portant un R', halogénométhyle sont

hydroxyméthyle, par action d'un agent d'halogénation (dérivé halogéné du phosphore inerte tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre 0 et 60°C préparés à partir du dérivé correspondant pour lequel le R', est un radical ou chlorure de thionyle. La réaction s'effectue éventuellement au sein d'un solvant éventuellement en présence d'une base comme la pyridine. Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un trialkylamine (triéthylamine par exemple) ou un hydrure de métal alcalin (hydrure de de R., R', R', R', R', R', représente un radical -CH₂-NRaRb peuvent être obtenus par action d'une amine HNRaRb sur un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine pour lequel le R', à modifier est halogénométhyle (halogène étant de préférence un atome de brome ou de chlore). La réaction s'effectue dans d'un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) ou le diméthylsulfoxyde, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une sodium par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Le dérivé halogénométhylé est préparé comme décrit ci-dessus. 2 13

pour lequel le R', à modifier est halogénométhyle (halogène étant de préférence un Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R., R', R', R', R', représente un radical carboxyméthyle peuvent être obtenus par action d'un cyanure alcalin sur un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine atome de brome ou de chlore) suivie de l'hydrolyse du nitrile. La réaction s'effectue au moyen de cyanure de sodium ou de potassium dans un solvant organique comme le diméthylsulfoxyde ou le diméthylformamide, ou dans un mélange eau-alcool, à une puis action d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, éventuellement en présence d'un alcool aliphatique inférieur, à une température comprise entre 0°C et la température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel, tempétature d'ébullition du mélange réactionnel. 50 52.

cycloalcoyloxycarbonylméthyle ou -CH3-CO-NRaRb peuvent être obtenus à partir de l'acide correspondant selon les méthodes habituelles de transformation d'un acide en Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (II) pour lesquels l'un de R., R',, R',, R',, R', représente un radical alcoyloxycarbonylméthyle,

PCT/FR01/03559

ester ou en amide qui n'affectent pas le reste de la molécule, notamment en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide comme décrit précédemment.

Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome de brome, R₁ est défini comme précédémment, X₁ à X₄ représentent respectivement >C-R₁ à >C-R₂ et X₅ représente >CH, peuvent être préparés par bromation des 4-hydroxyquinoléines correspondantes au moyen d'un agent de bromation comme l'oxytribromure de phosphore ou le bromure de thionyle sans solvant, à une température comprise entre 20 et 115°C.

Les 4-hydroxyquinoléines peuvent être préparées par décarboxylation des 3-carboxy0 4-hydroxyquinoléines correspondantes en opérant dans un solvant comme le diphényléther à une température comprise entre 100 et 260°C.

Les 3-carboxy-4-hydroxyquinoleines peuvent être préparées par analogie avec la méthode décrite dans la demande de brevet européen EP 379 412 à partir du dérivé d'aniline souhaité.

Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome de brome, R₁ est défini comme précédemment, X₁ à X₂ représentent respectivement >C-R₁ à >C-R₂, a + X₃ représente >C-Cl, peuvent être préparés par bromation de la 3-choro-4-bydroxy-quinoléine correspondante. La bromation s'effectue généralement avec du dibromure de triphényphosphine dans l'acétonitrile à une température comprise entre 20 et de 85°C.

Les 3-chloro-4-hydroxy-quinoléines peuvent être préparées par chloration d'une 4-hydroxyquinoléines. La chloration s'effectue par exemple au moyen de N-chlorosuccinimide dans un solvant comme l'acide acétique à une température comprise entre 20 et 100°C.

Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome de brome, R₁ est défini comme précédemment, X₁ à X₄ représentent respectivement >C-R₁ à >C-R₂, et X₃ représente >C-COCF₃ peuvent être préparées par analogie avec la préparation des dérivés pour lesquels X₃ représente >CH par bromation du dérivé 4-hydroxy 3-trifluoracétyl quinolèine correspondant. La réaction s'effectue sans solvant, au moyen d'un agent de bromation comme de l'oxytribromure de phosphore, à une température comprise entre 20 et 115°C. La 4-hydroxy 3-trifluoracétyl quinolèine peut être préparée par analogie avec la méthode décrite pour la préparation de la 3-carboxy 4-hydroxy quinolèine.

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

20

Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome d'iode, R₁ est un radical méthoxy, X₁ à X₄ représentent respectivement >C-R', à >C-R', et X₃ représente >C-F, peuvent être préparés par analogie avec les travaux de E. Arzel et al., Tetrahedron, <u>55</u>, 12149-12156 (1999) à partir de 3-fluoro-6-méthoxyquinoléine, par action successive d'une base puis de l'iode. On utilise par exemple le diisopropylamidure de lithium dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne) à une température comprise entre -80 et 20°C.

La 3-fluoro-6-méthoxyquinoléine peut être obtenue par pyrolyse du 3-tétrafluoroborate ou du 3-hexafluorophosphate de diazonium de 6-10 méthoxyquinoléine selon la réaction de Balz-Schieman, Org. Synth., Coll 5, 133 (1973), à une température comprise entre 100 et 240°C. Le 3-tétrafluoroborate de diazonium de 6-méthoxyquinoléine ou le 3-hexafluorophophate de diazonium de 6méthoxyquinoléine peuvent être obtenus à partir de la 3-amino-6-méthoxyquinoléine

par action d'un nitrite alealin (nitrite de sodium par exemple) en milieu acide (acide tétrafluoroborique ou acide hexafluorophophorique) dans un solvant tel que l'eau à une température comprise entre -10 et +20°C, par analogie avec les travaux de A. Roe et al., J. Am. Chem. Soc., 71, 1785-86 (1949) ou par action d'un nitrite d'alcoyle (comme par exemple le nitrite d'isoamyle) et du complexe de trifluoroborate diéthyléther dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofluranne par exemple) à une température comprise entre -10 et +10°C.

La 3-amino-6-méthoxyquinoléine est préparée comme décrit par N. Heindel, J. Med. Chem. (1970) 13, 760.

(1946) pour les 1,5-naphtyridines et S. Radl et coll., Collect. Czech. Chem. Commun, <u>56</u>, 2420 (1991) pour les 1,7-naphtyridines à partir des 3-amino-pyridines.

L'hydroxynaphtyridine nécessaire pour la mise en œuvre de la réaction est préparée écolement par malogie avec les méthodes décrites précédements avoir les

également par analogie avec les méthodes décrites précédemment pour les hydroxyquinoléines, mais à partir de 3-amino pyridine ou de ses dérivés substitués. Les dérivés de 3-amino pyridine peuvent être obtenus par adaptation des méthodes

. 🦋

PCT/FR01/03559

21

décrites dans « The Chemistry of Heterocyclic Compounds », Vol. 14, Pyridines and its derivatives, Supplement Part III, page 41. Ed. R.A. Abramovitch, InterScience Parklicotion

Les dérivés, létérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome de bronne, R₁ est défini comme précédemment, X₁, X₂, X₄ représentent respectivement >C-R¹, >C-R¹, >C-R², X, représente un atome d'azote, et X₅ représente >CH ou >C-Cl, peuvent être préparés par analogie avec les méthodes décrites précédemment lorsque X₁ à X, représentent respectivement >C-R¹, à >C-R¹, a ou selon les synthèses décrites par D. Heber et coll, Arzneim-Forsch, 44, 809 (1994) à partir des 2-aminopyridines ou de leurs dérivés substitués.

Les 2-amino-pyridines peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites dans « The Chemistry of Heterocyclic Compounds », Vol. 14, Pyridines and its derivatives, Supplement Part III, page 41. Ed. R. A. Abramovitch, Interscience Publication.

2

- 15 Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome de brome, R, est défini comme précédemment et X, représente un atome d'azote peuvent être obtenus à partir des 2-amino-benzenamides comme décrit dans J. Am. Chem. Soc., 69, 184 (1947). Le 2-amino-benzenamide est cyclisé en présence d'un orthoformiate d'alkyle comme l'orthoformiate d'éthyle dans un solvant comme le diéthylèneglycol à une température comprise entre 105 et 120°C pour donner la 4-hydroxy-quinazoline qui est bromée comme décrit précédemment. Le 2-amino-benzenamide est obtenu à partir de l'amiline correspondante par application ou adaptation des méthodes décrites par V. SNIECKUS, Chem. Rev., 90, 879 (1990) et Pure Appl. Chem., 62, 2047 (1990).
- Les dérivés hétérocycliques de formule générale (III) pour lesquels Hal est un atome de brome, R₁ est défini comme précédemment et X₄ représente un atome d'azote peuvent être obtenus à partir de 2-acétyl-aniline comme décrit dans Synth . Commun, 19, 3087 (1989). La 4-hydroxy-cinnoline obtenue est bromée dans les conditions décrites précédemment. Les 2-acétyl-anilines sont obtenues à partir de l'aniline correspondante par application des méthodes citées ci-avant pour le 2-aminobenzenamide.

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

22

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n = 0 et R'; représente carboxy peuvent être préparés à partir du dérivé de pipéridine correspondant de formule générale :

R"2 NHRZ (

dans laquelle R.', défini comme ci-dessus est préalablement protégé et Rz est défini comme précédemment, par analogie avec les travaux de Koppel, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 473 (1975) par réaction entre le dérivé de pipéridine avec le sulfoxyde de vinyle et de phényle en présence d'une base (hydrure de sodium, diisopropylamidure de lithium ou hexaméthyldisyliyl amidure de lithium par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrabydrofuranne par exemple) à une température comprise entre 0 et 100°C. L'adduit intermédiaire obtenu est ensuite thermolysé entre 60 et 150°C dans un solvant inerte (chloroforme, tétrahydrofuranne, toluène ou xylène par exemple). Rz est avantageusement un groupement protecteur de l'atome d'azote comme t-buryloxycarbonyle par exemple.

ដ

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n = 1 ou 2 et R'; représente carboxy peuvent être préparés à partir du dérivé de pipéridine correspondant de formule générale (V) pour lequel R'; est préalablement protégé, selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples. Notamment on opère par action successive d'une base comme par exemple le diisopropylamidure de lithium ou le n-butyllithium, dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydroftnanne par exemple) à une température comprise entre -80 et 0°C puis d'un halogénure d'alkényle (halogénure d'allyle ou halogéno-1-but-3-éne).

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n est défini comme précédemment et R", est alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -CO-NRaRb, alcoyloxycarbonylméthyle, alcoyloxycarbonyléthyle, cycloalcoyloxycarbonylméthyle, cycloalcoyloxycarbonylméthyle, cycloalcoyloxycarbonylméthyle, cycloalcoyloxycarbonylméthyle, cycloalcoyloxycarbonyle ou -CO-NRaRb peuvent être préparés à partir du dérivé acide carboxylique correspondant, selon les méthodes habituelles de transformation en ester ou en amide qui n'altèrent pas le reste de la molécule. La préparation des esters s'effectue en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide (N,N'-dicyclocarbodiimide par exemple) ou le N,N'-carbonyldiimidazole dans un

PCT/FR01/03559

23

ether (tétrahydrofuranne ou dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide par exemple) ou un solvant chloré (dichlorométhane, dichloro-1,2-éthane, chloroforme par exemple) à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. La préparation des amides s'effectue par action de l'amine correspondante dans les conditions identiques à celles décrites précédemment. Notamment aussi, lorsqu'il s'agit de la préparation d'un dérivé pour lequel Rc dans R'; est un ester, par analogie avec les méthodes décrites par Saha et al., J. Chem. Soc. Perkin I, 505 (1985) par action d'un diazoalkane (diazométhane par exemple) dans un éther (diéthyléther par exemple) à une température comprise entre - 10 et 5°C.

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n est défini comme précédemment et R", représente cyano, -CH₂-CN ou -(CH₂), -CN peuvent être préparés à partir des amides correspondants par action d'un agent de déshydratation, par adaptation des méthodes décrites par Bieron et al., Zabicky « The chemistry of amides » Wiley, pp. 274-283 (1970). La réaction s'effectue en présence de pentoxyde de phosphore avec ou sans solvant, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

15

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n est défini comme précédemment et R¹, représente hydroxyméthyle, cyanométhyle ou carboxyméthyle peuvent être préparés à partir du dérivé de pipéridine de formule périérale.

2

dans laquelle Rz et n sont définis comme précédemment, et Ry représente un radical protecteur facilement hydrolysable, notamment par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C pour préparer le dérivé de pipéridine pour lequel R', est hydroxyméthyle, puis transformation du radical hydroxyméthyle en un radical eyanométhyle puis carboxyméthyle selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule.

25

30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

20

Lorsque Ry représente un radical facilement hydrolysable il peut être notamment choisi parmi alcoyle (1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée), benzyle, cycloalcoyle, phénylpropyle ou allyle.

La transformation en acide peut notamment être mise en oeuvre à partir de ce dernier, par action d'un agent d'halogénation comme par exemple le chloure de thionyle ou le trichlorure ou le tribromure de phosphore ou par action d'un chlorure d'alcanesulfonyle (chlorure de méthane sulfonyle ou chlorure de p-toluènesulfonyle par exemple) dans un solvant inerte (dichlorométhane par exemple) puis action d'un cyanure alcalin (cyanure de potassium ou cyanure de sodium par exemple) et hydrolyse. La réaction d'halogénation s'effectue dans un solvant chloré

hydrolyse. La réaction d'halogénation s'effectue dans un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. La réaction du cyanure alcalin peut être mise en oeuvre dans le diméthylsulfoxyde, un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple), un éther (par exemple le tétrahydrofuranne) ou un alcool (par exemple méthanol ou éthanol), à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. L'hydrolyse du nitrile s'effectue selon les méthodes classiques qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action de l'acide chlorhydrique en milieu méthanolique, à une température comprise entre 20 et 70°C, suivi de la saponification de l'ester obtenu (par exemple par l'hydroxyde de sodium dans un mélange de dioxanne et d'eau), ou bien directement par action de l'acide sulfurique aqueux à une température comprise entre 50 et 80°C.

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n et R2 sont définis comme précédemment et R", représente un radical 2-carboxyéthyle peuvent être préparés à partir du dérivé de formule générale (IV) pour lequel R", représente un radical hydroxyméthyle par l'intermédiaire du dérivé halogéné (préparé comme décrit ci-dessus) puis condensation du sel de sodium du malonate de diéthyle suivie de l'hydrolyse acide en milieu aqueux du produit obtenu.

52

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n et Rz sont 30 définis comme précédemment et R", représente carboxy hydroxy méthyle ou carboxycarbonyle peuvent être préparés par homologation du dérivé de pipéridine de formule générale:

PCT/FR01/03559

25

(CH₂)n

mélange réactionnel. Les dérivés pour lesquels R", est carboxycarbonyle sont adaptation des méthodes décrites par M. Mizuno et al., Tetrahedron Lett. 39, 9209 dans laquelle Rz et n sont définis comme précédemment, par application ou (1998). La réaction s'effectue par action d'un phosphorocyanidate de dialkyle (phosphorocyanidate de diéthyle par exemple) en présence d'une base organique (triethylamine par exemple) dans un éther (tetrahydrofuranne par exemple) à une température comprise entre -50 et 10°C. Le dicyanophosphonate intermédiairement obtenu est ensuite hydrolysé en milieu acide (acide chlorhydrique concentre par exemple) dans un solvant polaire (eau par exemple) à la température de reflux du obtenus par oxydation de l'ester correspondant, par adaptation des méthodes décrites par Burhardt et al., Tetrahedron Lett., 29, 3433 (1988) suivie de l'hydrolyse du dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one dans un solvant tel qu'un nitrile ou un dérivé chloré (acétonitrile ou dichlorométhane par exemple) à une température comprise entre 0 et 40°C, suivie de l'hydrolyse par action d'une base (hydroxyde de sodium par produit obtenu. Notamment par action d'un oxydant comme le triacetoxy-1,1exemple) dans un solvant hydroalcoolique (eau - méthanol par exemple) à une température comprise entre 20 et la température de reflux du mélange réactionnel.

2

15

15

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n et Rz sont définis comme précédemment et R?, représente —CF₂-Rc peuvent être préparés par action d'un agent de fluoration sur un dérivé de la pipéridine de formule générale (IV) pour lequel. R°, est un radical —CO-Rc, Rc étant un ester, par analogie avec les méthodes décrites par M. Parisi et al., J. Org. Chem, <u>60</u>, 5174 (1995), puis éventuellement hydrolyse de l'ester si l'on veut obtenir un dérivé de la pipéridine pour lequel Rc est carboxy. Les conditions de fluoration sont similaires à celles décrites précédemment pour la préparation de dérivés pour lesquels Re dans Y est un atome de fluor. L'hydrolyse s'effectue par action d'une base dans un solvant hydroalcoolique dans les conditions décrites ci-avant.

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n et Rz sont 30 définis comme précédemment et R'₁ représente un radical –CH=CH-Rc peuvent être

WO 02/40474

36

préparés par oxydation en aldéhyde du dérivé de formule générale (IV) pour lequel R"; représente un radical hydroxyméthyle par adaptation des méthodes décrites dans Org. Synth. Coll., Vol. II, p. 541, Coll. Vol. 5 p. 242 puis transformation en un dérivé pour lequel R", est -CH=CH-Rc où Rc est un ester par application de la méthode de Wittig puis éventuellement hydrolyse de l'ester obtenu en un acide. L'oxydation s'effectue par action d'un oxydant (bichromate de potassium par exemple) en milieu acide (acide sulfurique par exemple) dans un solvant polaire (eau par exemple) ou oxyde de chrome en présence d'une base (pyridine par exemple) dans un solvant chloré (dichlorométhane par exemple) à une température comprise entre 0 et 20°C. La transformation en un dérivé insaturé s'effectue par adaptation des méthodes décrites par Johnson dans «Ylid Chemistry» Academic Press (1966) par action d'un ylure de phosphore (carbéthoxymethylène triphénylphosphorane par exemple) dans un hydrocarbure (toluène par exemple) à une température comprise entre 60°C et la température de reflux du mélange réactionnel. L'hydrolyse s'effectue selon les méthodes décrites précédemment.

10

Les dérivés de la pipéridine de formule générale (IV) pour lesquels n et Rz sont définis comme précédemment et R², représente un radical C(CH,),Rc ou-C(cycloalk)Rc peuvent être préparés à partir d'un dérivé de formule générale (IV) pour lequel R², est un ester de l'acide pour lequel R², est —CH,COOH par adaptation des méthodes décrites par Ashutosh et al., Terrahedron Lett., 40, 4733 (1999) et Sauers, J. Org. Chem., 57, 671 (1992) puis hydrolyse éventuelle de l'ester obtenu. La réaction s'effectue notamment par action successive d'un amidure (diisopropylamidure de lithium par exemple puis d'un halogémure de méthyle (iodure de méthyle par exemple) ou d'un dérivé de formule Hal-Alk-Hal (Hal étant de préférence un atome de brome) dans un solvant polaire (hexaméthylphosphorotriamide par exemple) à une température comprise entre 0 et 60°C.

Il est entendu que les procédés énoncés ci-dessus pour la préparation des dérivés de pipéridine de formule générale (IV) peuvent également être appliqués aux dérivés de formule générale (II) si l'on préfère condenser en premier lieu la pipéridine sur le 30 dérivé hétérocyclique de formule générale (III), puis transformer le radical R, dans les conditions décrites ci-avant.

Il est également entendu que les méthodes décrites ci-après dans les exemples font également partie de la présente invention.

PCT/FR01/03559

énantiomères ou diastéréoisomères et syn ou anti et leurs mélanges entrent aussi dans le cadre de la présente invention. Ces formes peuvent être séparés selon les méthodes Il est entendu que les dérivés de formule générale (I) et (II), peuvent exister sous des formes énantiomères ou diastéréoisomères ou sous forme syn ou anti. Les formes habituelles. Notamment par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (1) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou chromatographie.

échéant transformés en sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être le cas est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention. 2

bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, substitution de ces composés). méthanesulfonates,

- Certains des dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (I) portant un radical carboxy peuvent être transformés à l'état de sels métalliques ou en sels également dans le cadre de la présente invention. Les sels peuvent être obtenus par approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels entrent 50
 - J'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples 52

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, Nde sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux slealins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine). triéthylamine, méthylamine, benzyl-□-phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diéthanolamine, triméthylamine,

Les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine selon l'invention sont des antibactériens particulièrement intéressants.

- In vitro, les dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine selon l'invention se sont montrés actifs sur germes gram positifs à des concentrations comprises entre 0,03 et 4 µg/ml sur Staphylococcus aureus ASS155 résistante à la méticilline, ainsi que la majorité d'entre eux à des concentrations comprises entre 0,03 et 8 µg/ml sur Streptococcus pneumoniae 6254-01; ils se sont également montrés actifs sur les germes à gram 10
- négatifs comme par exemple, et à titre non limitatif, sur Moraxella catarrhalis IPA 152, à des concentrations comprises entre 0,12 et 64 µg/ml. In vivo, ils se sont IP8203 soit à des doses comprises entre 18 et 150 mg/kg par voie sous cutanée montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à Staphylococcus aureus (DC₅₀), soit à des doses comprises entre 20 et 150 mg/kg par voie orale. 12
- Enfin, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à la dose de 100 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris (2 administrations) 20

Dans la formule générale (I), les produits pour lesquels

X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ representent respectivement >C-R'₁ à >C-R'₅, ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote, 52 R., R', R', R', R', R', sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy

PCT/FR01/03559

R, représente carboxy, alcoyloxycarbonyle, -CONRaRb (pour lequel Ra représente un atome d'hydrogène et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy) ou R, représente hydroxyméthyle, alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone substitué par carboxy, alcoyloxycarbonyle,

- phénylamino, hétérocyclyloxy, hétérocyclylthio ou bien R°, représente R, représente un radical alk-R', pour lequel alk est un radical alcoyle et R', représente hydrogène, cycloalcoyle, cycloalcoylthio, phényle, phénylthio, -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène,
- Y représente un radical >CH-Re pour lequel Re est hydrogène, fluoro ou hydroxy, n est un nombre entier de 2 à 3

étant entendu que les radicaux ou portions phényle ou hétérocyclyle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 halogènes, sont particulièrement intéressants.

- Notamment les dérivés d'hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (I) cités ci-après: 15
- l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique,
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, l'acide

50

- l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-thiazol-2-thioéthyl)pipéridin-4-carboxylique,
- 1-(2-cyclopentylthio-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylique, l'acide
- · 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-allyl)pipéridine-4-carboxylique, · l'acide 25

ainsi que leurs sels.

dérivés de d'hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale (I) dont les noms Parmi les produits selon l'invention, peuvent être cités plus particulièrement les

suivent: 9 Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-hepyl piperidine 4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

8

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutyl]pipéridine-4-

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fhorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl]

pipéridine-4-carboxylique

2

Acide. 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-diffuorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique 13

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

20

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique Acide 44[34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 52

Acide -4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-phénylthio-propyl]pipéridine-4carboxylique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-

fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique 8

31

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoroph&nylthio)propyl]pip&ridine4-carboxylique
Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-

fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-difluorophénylthio)éthyl[pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-Chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-10 difluorophényltuo)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-Chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-
- Acide -4-[3-Chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénylthio)éthyl]pipéndine-4-carboxylique
 Acide -4-[3-Chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5
 - trifluorophenyltino/ethylpiperidine-4-carboxylique 15 Acide -4[3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,4,6-
- Acice 4-13-(1-chiotro-e-memoxyqunolin-4-yi)jropyi]-1-(2-(4,4,6trifluorophénythio)éthyllpipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-(2-(3,4,5trifluorophénythio)éthyllpipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-20 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6prifluorophénoxydehyl]ninéridine
- rriftuorophénoxy/ethyl/pipéridine4-carboxylique
 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-triftuorophénoxy/ethyl/pipéridine4-carboxylique
- 25 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-, difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-)
- Acide 44[3-Cahloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-30 trifluorophérylamino)ethyl]pipéridine-4-carboxylique

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

35

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-tifluorophényiamino)éthy]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophénylthio)propyl]pipéndine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(2-chlorophénylthio)éthy]pipéridine 4-carboxylique
Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[3-(2-

chlorophénylthio)propyl]pipéridine4-carboxylique
Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin4-yl)propyl]-1-{2-{3-

2

chlorophénythio)éthyllpipéndine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-ylpmopyl]-1-[3-(3-chlorophénythiopmopyl]pipéndine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{4-chlorophénylltio)éthyl]pipéndine-4-carboxylique

15 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophénylthio)propy]]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-métylphénylthio)éthylpipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-20 méthylphénylthio)propyl]pipéndine 4-carboxylique Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-

méthylphénylthio/éthylpipéridine4-carboxylique
Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphénylthio)propyl]pipéridine4-carboxylique

25 Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl}-1-[2-(4-méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1-[3-(4-méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2trifluorométhylphénylthio)èthyl]pipéridine-4-carboxylique

. g

33

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 5 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-tiflurométhyfphétrylthio)propyl]pipétridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-puloro-6-méthoxyquinolin-4-puloro-6-méthoxy

trifluorométhylphénylthio)éthylpipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{4-·

10 trifluraméthylphénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4{343-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yfpropyl]-1-{2-{2-méthoxyphénylthio}kthyl]pipéridine-4-carboxylique
Acide 4{343-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-{3-{2-

méthoxypbénylthio)propy]pipéridine-4-carboxylique

15 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propy]-1-[2-(3-

méthoxyphénylthio)éthyl]pipéndine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim4.yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine4-emboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-

20 méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-méthoxyphénylthio)propyl]pipéndine-4-carboxylique

Acide 44[3-43-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl]-1 -{cyclopentylméthyl]pipéridine 4 carboxylique

25 Acide 4-[3-43-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-(cyclopentyl]ethyl]pipéridine-4 carboxylique

Acide -4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)ethyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-

30 (cyclopentylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

34

Acide -4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-

(cyclohexylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 44[3.43-chloro-6-methoxyquinolin.4-yi)propyl]-1-[4.(thien-2-yi)buty]]pipéridine.4carboxylique

5 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-

yl)thiopropyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyl]-1-{3-(thien-3-yi)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(thien-3-yl)buty]]pipéridine-4-

carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-3-yl)thioethyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-

yl)thiopropyl]pipéridine 4-carboxylique

.5 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-

yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2-

yl)butyl]pipéridine 4 carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-

yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique

20

Acide 4-{13-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2-yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique

25 Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2-

yl)thiopropyl]pip&idine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]pipéridine-4-arboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(4-(pyridin-3-yl)buryl]pipéridine

4-carboxylique

35

Acide 44[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-3-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3-

yl)thiopropyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)propyl]piperidine-4-carboxylique
Acide 44[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)buryl]piperidine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-4-

10 yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyrazin-2-yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

 Acide 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyrazin-2-yl)butyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyrazin -2-

yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxytique

Acide 44[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-

20 yt)thiopropyllpipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-fluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéndine-4-carboxylique Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propy/]-1-{3-{3,4-difluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

25 Acide 44[3-43-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-diffuoro-phéxyl)-prop-2-ynyl]pipéxidine-4-carboxylique

Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl]propyl}-1-{3-{2.3,5-trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44(3-Chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine 4-carboxylique

20

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

36

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl}-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{4-chloro-3-fluoro-phényl}prop-2-yny]pipéridine-4-carboxylique 5 Acide 4-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-chloro-4-fluoro-phényl}prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4 fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipénidine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

. 9

Acide 44(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique

15 Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-{3,5-bis-trifluorométhyl-phop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-yn]pipéridine-4-carboxylique

ynyipppanuir-reacoxyinge Acide 4{343-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propy]}-1{3-(thien-3-yl)-prop-2-

20 ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4{3/3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3/(1,3-thiazol-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine4-carboxylique Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(1,3-chiazol-4-yl)-prop-2ynyl]pipëridine-4-carboxylique 25 Acide 44[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-5-yl)-prop-2-ynyl]pipéridino-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-chlorn-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-

ynyl]pipéridine-4-carboxylique

37

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-4-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)ethyl]pipéridine-4carboxylique Acide 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique carboxylique

Acide 4{3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-

difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique . Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique 20

Acide 4{3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique 25

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophény lamino) éthy []pipéridine-4-carboxy lique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 2 Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 13

Acide 4-[3-(3-diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 44[34(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 20

Acide 4-[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)étbyl]pipéridine 4-carboxyliqu

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique 25

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2, 3,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentythio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[343-43-dimethylamino-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[24pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyllpipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

2

Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]. [-3-(phényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-1)-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 25

Acide 4{3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridine 4 carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-

yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 44[34(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[34(3-fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl]

pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophenyl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine4-carboxylique Acide 44[34(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5diffuorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-{3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5influorophénylthio)éthyllpipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquirolin4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

41

Acide 4-{3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipetidine 4-carboxylique

Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]piperidine-4-carboxylique Acide 443(3-aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3(3-aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophénylamino)étnylpipéridine-4-carboxylique
Acide -4{3-(3-aminométnyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylamino)étnyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4(3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluorophénoxy)èthyl]pipéridine-4-arboxylique

15 Acide 4-[3-(3-aminométhyl-6-nicthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-carboxylique

Acide 4{34/3• aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5trifluorophetyltio)ethyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)pnopyl]-1-[2-

.20 (cyclopenylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipétidine-4-carboxylique

25 Acide 44[3-(3. aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-

ynyllpipéridine4-carboxylique

Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-30 (cyclohexyl)ethyl]pipéridine-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

42.

Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine4-carboxylique

Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl & méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophenylamino)ethyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)ethyl]pipéndine 4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-morpholinométhyl-é-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-

difluorophenoxy)ethyllpiperidine-4-carboxylique

Acide -4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyl}-1-{2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl}pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3- morpholinomethyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

 Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentyltio)éthyl)pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)tvioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2-

20 yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{2-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl)pipéridine 4-carboxylique

?s Acide 4{343-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{342,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-

30 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

PCT/FR01/03559

43

Acide 4{3{3- méthyl-6-méthoxyquimolim-4-yl)paropyl}-1-{2{3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4(3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-{3-(3- méttyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-10 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéndine-4-carboxylique

Acide 4-{3-{3-méthyl-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl}-1-{3-{3,4,5-trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl]
pipéridine-4-earboxylique
Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl]

pipéridine 4 carboxylique Acide 44[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluxophéxylthio)éthyl]pipéxidine-4-carboxylique
Acide 44[3-{3- fluxo-6-méthoxyquinolin-4-y]propyl]-1-{2-{3,4,5-

triftuorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(24,6triftuorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique 25 Acide 4-[3-(3-fluono-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,4,5-tifuonophénylamino)éthyl]pipéridino-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolim4-y1)propyl}-1-{2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthy]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-30 trifluorophétnoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

77

Acide 4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2myl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-{3-filmono-phényl}-prop-2ynyl]pipéridine4-carboxylique

5 Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-influorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique.

Acide 4-[3-(3-dimethylamino-6-méthoxyquinolin-4-y)propy]]-1-[3-(3,4,5-trilworophény)propy]] pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,4,6-méthomethémethi: Ash.: This Ash.: Ash

vifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

2

Acide 44{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-tifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(3-dimethylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-tifluorophétylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

15 Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-trifuorophénylamino)éthyl}pipéridine-4-carboxylique

Acide -4(3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

20 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluonophányl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-{3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

25 Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3,4,5uifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2-4,6-trilluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,4,5rithwrophenylthio)ethyl]piperidine-4-carboxylique

g .

Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolim-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3- bydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(3-bydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 15

Acide 4-[3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

20

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 25

Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 44[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl}prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[34(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3;4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 15

Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-

prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 20

Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl) pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 25

Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 유

Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophéaylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(3- morpholinométhyi-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridinephényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-4-carboxylique

phénylbutyl]pipéridine-4-carboxylique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-

fluorophenyl)propyl] piperidine-4-carboxylique 50

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(3fluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4fluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-25

fluorophényl)butyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3difluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-

difluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique 9

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,6difluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4+(2,6difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-

propyl]pipéridine-4-carboxylique 2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2fluorophénylthio)propyl]pipéridine4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3fluorophényithio)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(4fluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique 12

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4fluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3-

difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3difluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 25

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

49

Acide 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-{2-{2,3,5trifluorophénoxy)éthy]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-tifluorophénoxy)èthyl]pipéridine-4-carboxylique
Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-tifl-4-1)-1-

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

difluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-carboxylique

2

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{2-(2,3,5 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophétylamino)éthyl]pipétidine4-carboxylique s Acide 4-43-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trilluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4{3-(R,S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(2,6-difhorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-

20 chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R.S)-hydroxy-34[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-43-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

25 Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-13-(3-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4{3-(R,S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-{2-(4chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-13-(4-30 chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

20

Acide 44(3-(R,S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2méthylphényltiio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2-méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-cærboxylique

Acide 44(3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl}-1-[2-(3-méthylphénylthio)-éthyllpipéridine-4-carboxylique

Acide 443-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)]propyl]-1-{3-(3méthylphénylthio)]propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyJ}-1-[2-(4-

méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

9

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-méthythénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-tiluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-carboxylique

15 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-[3-(2-tifurométhylphénylthio)propy)]pipétidine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-[2-(3-nfluorométy/phénylthio)éhy1]piperdine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-

20 triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-tifuorométhyfphénylthio)èthy]pipéndine 4-carboxylique

Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-trillurométhylphénylthio)propyl]pipéndine-4-carboxylique

25 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphénylhio)èthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44(3,R.S.)-bydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34/2méthoxyphénylthio)propyl]pipéndine-4-carboxytique Acide 4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-y1)propy/J-1-[2-(3-

méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

21

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique

- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4 méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique [cyclopentylméthy]]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridine 4-carboxylique . 2
 - Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4434(R,S)-hydroxy-343-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique 13
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4[3-(R,S)-hydroxy -3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique

yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3yl)piopyl]pipéridine-4-carboxylique 25
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1424thien-2
 - yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 30

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

25

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-

yl)thioéthyl]pipéridine 4 carboxylique

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34(1,3-thiazol-2yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-2-2

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44(34(R,S)-bydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyridin-2yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2yl)thiopropyl]pipéridine 4-carboxylique 12

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34pyridin-3yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-

yl)butyl]pipéridine 4-carboxylique 50

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3yl)thioethyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxytique Acide 4+{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-4 yl)propyl]pipéridine 4 carboxylique 25

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-[4-(pyridin-4yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-4-

yl)thioéthyl]pipéridine 4 carboxylique

23

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1 -{3-(pyridin-4 yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrazin-2yl)propyl]pipéridine 4 carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4{34(R,S)-hydroxy-343-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique . 10
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{3-(3,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 12
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-
 - Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]}-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

rifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique

- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-chloro-3fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4 fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 25
- Acide 44[34R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[34(2-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

54

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(4-chloro-2fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide -4{3-(R,S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propys]}-1-{3-(3-fluoro-4méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bistrifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 'n
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

10

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yf)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-4yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44(3-(R.S)-trydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-5yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
 - Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)prop-2-ynyllpip&ridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
 - 20
- Acide 443-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(pyridin-4-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl 6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique (phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide_4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5
 - difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 8

ç

Acide 4{3-(R,S}-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3- méthyl-6-inéthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,5difluorophénoxy)éthylpipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthyxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-

10 (cyclopentylthio)ethyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yf)propyl}-1-{2-(pyridin-2yl)thioéhyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipétidine-4-carboxylique

15 Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3,5-tifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipétidine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

20 (cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3- (phényl)propyl] pipénidine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique 25 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-fluoro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,3,5trifluorophénylamino)éthyl|pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{3,5-30 difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

5

Acide 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 443-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,3,5trifluorophénylthio}éthyl]pipéridine-4-carboxylique 5 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 443-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

 $\label{eq:control} Acide\ 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(thien-2-hydroxyquinolin-4-yl)propy$

10 yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 443-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl|-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl|pipéridine-4-carboxylique

 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-fohenyllnnowyl] nineridine 4-enboxylique

(phényl)propyl] pipéndine 4-carboxylique
Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- dinéthylanino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-

20 (2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{2-(2-3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéndine-4-carboxylique

25 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difthorophénoxy)êthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yf)propyl}-1-(2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 44(3 (R,S)-hydroxy-3 (3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-0.3 8, nesthomographylaminoline 1, neshovylime

30 (2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

57

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-· (thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique

ខ្ម

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl) pipéridine-4-carboxylique 15

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

20

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 25

Acide 4{34(R,S)-hydroxy-343- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-y)pnopyl}-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

28

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(phényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique 10

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 13

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyll-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique 2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique 25

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5influoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 30

59

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-(3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aninométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-14[24(3,5diffuorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

10

- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique 12
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 52
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-
 - (cyclohexyl)éthyl]pipéridine 4-carboxylique 30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophény))propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 'n
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 2
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 15
- Acide -4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 25
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4 carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 12

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique trifluorophényl)propyl] piperidine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 22

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyd]-1-{2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(3;4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophényithio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 10

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyllpipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyllpipétidine-4-carboxylique 20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

22

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique (3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-

(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

63

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(2,4,6-triflu.orophénylamino)èthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)èthyl]pipéndine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-i -[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
 - Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-triflucroph±noxy)ethyl]piperidine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(3-10 (24,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4;5-trifluoro-phetryl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6-trifluorophenyl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- 15 Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-20 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

- triftworophenylamino)ethyllpipéridine-4-carboxylique
 Acide 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{3,4,5
 - trifluorophérylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
 25 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-til)uorophénoxy)/ethyl]pipéridine-4-carboxylique

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-
 - 30 trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéndine-4-carboxylique.

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

9

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5trifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-y)]propyl}-1-{3-(2,4,6trifluoropheny)]propxi]propxiane-4-carboxylique
- 5 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-tifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-{R,S}-bydroxy-3-{3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,4,6-trifluorophétylthio)éthyl]pipétidine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-10 trifluorophénylthio)èthyl]pipéndine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéndine-4-carboxylique
- 15 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-trifluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trilluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-34(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-20 trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-tifuoro-phényl)-prop-2-ynyl)pipéxidine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-ærboxylique
- 25 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2-4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-
 - 30 (3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyy]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
 - Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-carboxylique 9
- Acide 4{34(R,S)-hydroxy-343- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridine-4 carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4phenylbutyl]piperidine-4-carboxylique 13
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin 4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2
 - fluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3fluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(4fluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique
- - Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquiroplin-4-yl)propy]]-1-[4-(4fluorophényl)butyl] pipéridine 4-carboxylique 25
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3
 - difluorophényl)propyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3-

difluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique 3

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6difluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5difluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6
 - trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique . 01
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-y1)propy1}-1-[3-phénythiopropyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2fluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique 15
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(4fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
 - Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-20
- Acide 44{34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolim4-y1)propyl}-14(242,3fluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propys}-1-{3-(2,3distuorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique 25
- Acide: 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,6diffuorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5
 - trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 30

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

2

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyllpipéridine-4-carboxylique
- Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 2
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6
 - difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique . 25
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-y))propyl]-1-[3-(3chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-
- chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[3-(2méthylphénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3méthytphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique 2
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4méthytphénytthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20.
 - Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1]-1-[2-(4 trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4 triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique 25
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-30
 - méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(3méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4-Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1]-1-[3-(4méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-
- [cyclopentylméthyl]pipéridine-4-carboxylique 9

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridiñe-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthy]]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-
 - (cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-carboxylique 20

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2yl)butyl]piperidine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)thìopropyl]pipéridine-4-carboxylique 25
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-anéthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(thien-3yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thica-3
 - yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique 9

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

5

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{2-(thien-3yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thizzol-2yl)propyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide -4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(1,3-thiazol-2
 - yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{3-(pyridin-2yl)propyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyridin-2yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique 15
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)prapyl]-1-{3-(pyridin-3-20
 - yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-{3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique 22
- Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34pyridin-4 yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyridin-4
 - yl)butyl]pipéridine 4 carboxylique

71

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{2-(pyridin-4yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-4yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]:1-[4-(pyrazin-2yl)propyl]pipéridine-4-carboxylique yl)butyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propys]-1-[3-(pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-carboxylique
 - Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 15
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-
- phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propy1]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

50

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3fluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 25
- Acide 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4 fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-chloro-4-
- fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

72

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-fluoro-4méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-inéthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bistrifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)
 - prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(1,3-thiazol-4yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 13
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(1,3-thizzo1-5yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1434(pyridin 4-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 52
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5
 - trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

73

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5rifluorophénylamino)éthyllpipéridine 4-carboxylique

Acide 44(34(R,S)- fluoro-34(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[24(2,3,5-Acide 4{3{R,S} fluoro-3-(3- méthyi-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

10

rifluorophénoxy)éthy]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine 4 carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-

prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 50

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl]

Acide 44{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5pipéridine-4-carboxylique 25

trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthy]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(phényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique 20

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-8

rifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-

2

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thientrifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
 - Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 12
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5
 - diffuorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5rifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-hydroxyméthyi-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-
 - (cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique . g

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-Acide 4-[3-(R,S)-fluoro -3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(thien-2-yl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-carboxylique

- (cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 9
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]:1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[2-(2,3,5rifluorophénylamino)éthyllpipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5
 - difluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5influorophénoxy)éthyllpipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5nifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 52
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 30

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(thien-2yl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propys]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-carboxylique

10

- Acide 44[34(R,S)-fluoro-343-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5diffuorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-carboxylique 13
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-sminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-ammomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5
 - trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 20
- Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-!-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)- thoro-3-(3- aminométhyl-é-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-

- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 9
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-diffuorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthy]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 15
- Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique 50
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométryl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique 25
 - Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6rifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5
 - trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique 23

79 .

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéndine 4-carboxylique

- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-
- Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

rifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

- trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4(3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5brilluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-enboxylique
- 15 Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-tifuoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipénidine-4-cærboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(3,4,5-20 trifluorophényl)propyl] prpéridine-4-carboxylique
- Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-rifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophényllpio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- 25 Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-tifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 443-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophéty/amino)éthy]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-
 - 30 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

80

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5rifluorophénoxy)éthyl]pigésidine-4-carboxylique

- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-mifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipétidine-4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl}pipéridine-4-carboxylique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-116) tifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique
 - unnovopienjyjypiopyji pipennine-ranovojique
 Acide 4-{3-{R,S}- fluoro-3-{3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyjl-1-{2-{2,4,6-
- trifluorophétrylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-
- trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique 15 Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-tifuorophénoxy)éthylpipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-yny]]pipénidine 4-carboxylique
- 25 Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-(13-(R,S): fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(2,4,6-tifluorophényl)propyl] pipéndine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]

PCT/FR01/03559

8

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-{3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyqumolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxytique ٥٢ . Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxytique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-{3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6rifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyf]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique 20

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 22

Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylique 8

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthy]pipéridine 4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(R,S): fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridine 4.carboxylique 9

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyllpipéridine-4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-2

trifluorophénoxy)éthy! pipéridine 4-carboxy lique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluoro-phényi)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-carboxylique

83

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-miltuorophényithio)éthyl]pipéridine-4-carboxylique

- Acide 4-(3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2- (3,45-influorophánythio)éthyl]pipétidine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(2-(2,4,6-irifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-carboxylique
 - Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-uifluorophétylamino)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-10 (2,4,6-trifluorophénoxy)èthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholimométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(3-4,5-trifluorophémoxy)éthyl]pipéridine 4-carboxylique
- Acide 4-{3-(R,S)- flworo-3-(3- morpholimomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-triflworo-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-(3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-4,5-trifluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-carboxylique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-t-eptyl pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylburyl]pipéridine-4-acétique
- 20 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4 socitique
 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluoropbényl)propyl]
- Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(3-thuorophényl)propyl]
 - 25 pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique
- Acide 4{343-chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl] pipéndine-4-acétique
- 30 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y])propyl]-1-[3-(2,3-difluorophény)]propyl] pipéridine-4-acétique

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

84

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2,3-cliftuorophényl)propyl} pipéridine 4-acétique

- Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,6-difluorophényl)propyl} pipéridine-4-scétique
- s Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- pipéridine-4-acétique
 Acide -4-[3-(2-3,5-trifluorophény)]propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophény)]propyl]

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,5-difluorophényl)propyl]

- 10 pipéridine-4-acétique Acide -4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-{3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{3,4,5-trifluorophenyl)propyl]
 pipéridino-4-acétique
- 15 Acide -4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-phénylthio-propyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-{3-(2-fluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-exétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-

- 20 fluorophéaylthio)propyl]pipéridine-4-acétique
 Acide 443-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylbaropyl]-1-f
- Acide 4-{3-d3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{2-{4-fluorophénythio}éthyl]pipéridine-4-acétique
- fluorophénylthio)propyllpipéridine 4-acétique 25 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3-

difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-

- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,6
 - difluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2,3;5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyllpipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthy]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique 13

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique 8

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2difluorophenylthio)propyl]piperidine-4-acetique chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique 25

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

9

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

86

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2méthylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

2

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4 méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4 méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique 13

rifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(2trisluromethylphenylthio)propyl]piperidine-4-acetique 20

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(3-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(4triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-axétique 25

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(2méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique 20

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(2méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{2-(3méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[3-(3méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique 10

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(cyclopentylméthyl]pipéridine-4

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipétidine-4

15 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]pipéridine-4-

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(cyclopentylthio)propyl]pipéridine-4-acétique 20

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-yl)butyl]pipéridine-4-52

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(thien-2-

yt)thiopropyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)propyl]pipéridine-4

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

88

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-yl)butyl]pipéridine-4

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-

4-acétique

yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1,3-thiazol-2-

yl)propyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(1,3-thiazol-2-

yf)butyl]pipéridine 4-acétique

ដ

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)propyl]pipéridine-

4-acétique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)butyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-

yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3-yl)propyl]pipéridine-

4-acétique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-144(pyridin-3-yl)butyl]pipéridine-

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-

yl)thioéthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-25

yl)thiopropyl]piperidine-4-actique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin.4-yl)propyl]pipéridine

4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)butyl]pipéridine

8

68

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-4-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-4yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique Acide 443-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-143-(pyrazin-2-yl)propyl]pipéridins-4-azétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propy]}-1-{4-(pyrazin-2-y)buty(]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2-

10 yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl]propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)thiopropyl]pipéridine 4-acétique

Acide 44[3-4]-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-a-cétique

15 Acide 4(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-4]-dano-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phéryl)-prop-2ynyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propy]]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phétyl)-prop-2ynyl)pipéridine 4-acétique

25 Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-chloro-3-fluoro-phényl}prop-2-ynyl}pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-43-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-{3-chloro-4 fluoro-phényl}prop-2-ynyl]pipéndine-4 acétique Acide 44[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyt]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)-30 prop-2-ynylpipéridine 4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

8

Acide 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(3-chloro-5-fluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridino-4-æétique

Acide 44(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipénidine-4-acétique

Acide -4-{3-(3-6-bloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,5-bis-trifluorométhylphényl}-prop-2-ynyl]pipéndine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-

ynyllpipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-(3hien-3-yl)-prop-2ynyl]pipéridine4-æétique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1,3-chiezol-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-acétique .5 Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propy]}-1-{3-(1,3-thiazol-4-yl)-prop-2yny[pipérdine-4-acétique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-5-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2-yl)-prop-2-

ynyllpipéridine 4-acétique

Acide 44[34[3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl)pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-4-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-scétique

25 Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-i-(2-(cyclohexyl)èthyl]pipéridine 4acétique

Acide 44[3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(phényl)propyl] pipéndin-4acétique Acide 4-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin 4- acétique

91

Acide 4-{3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4{343- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 44[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-acetique

Acide 44[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yt)paopyl]-1-{2-{2,3,5trifluorophénoxy)èthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)ethyl]pipéridin-4-acétique

10

Acide 4-{3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2- (cyclopenylthio)éthyl]pipéridin,4- acétique

Acide 44[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-æétique

 Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique
 Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-triffuoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-

20 ynyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yf)propyl]-1-[2-(cyclohexyf)éthyl]pipéridin-4-scétique

Acide 4{3-{3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y]paopy]}-1-{3-{phény]propy]}pipéridin-4odeine Acide 44[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2.3,5-trifluorophényl)propyl]
 pipéridin-4-æétique

Acide 4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipétidin-4-acétique

Acide 4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyqumolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-

30 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

. 92

Acide 4{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-(3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5trifluorophétoxy)éthyl]pipétidin-4-acétique 5 Acide 4-{3-(3-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-tifluorophénylthio)-éthylpip-éridin-4-scétique

Acide 4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin 4- acétique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

10 yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 44(3-43- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique Acide 443-(3- fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pip&ridin-4-acétique

15 Acide 44[3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-scétique

Acide -4-{3-{3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexyl)ethyl]pipérdine-4-acétique Acide 4-[3-(3-diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl]

20

pipéridin 4 acétique Acide 44[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-

Acide 4-{3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5-difhorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-acétique

trifluorophényl)propyl] pipéridin 4 acétique

25 Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-tifluorophénylamino)éthyl]pipéndin-4-acétique

Acide -4-(3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluorophénoxy)èthyl]pipéndin-4-acétique

Acide 4-{3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyJ}-1-{2-(2,3,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin 4 acétique

9

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin 4- acétique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-Acide 4-{3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique yl)thioéthyl]pipéridin-4 scétique Acide 44[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique .

Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2ynyllpipéridin-4 acétique

Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-(3- hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4-acétique 15

Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolm-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique 20

Acide 4-[3-(3-hydroxymthyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5rifluorophénylamino)éthy]]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

25

Acide 4-{3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique trifluorophénoxy)éthy!]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2.

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

94

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide -4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)&hyl]pipéridin-4-acétique 10

Acide -4-[3-(3-fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5rifluorophényl)propyl} pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyllpipéridin 4 acétique

Acide -4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5-

diftuorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5rifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 44[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin 4- acétique 52

Acide 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide -4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-

yl)thioéthyl]pipéridin 4- acétique 0E .

95

Acide 4(3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4434(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl)pipéridin-4-soétique

Acide 4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(3. aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(3. aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[2-(3,5-

Acide 4(3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5irifluorophétylamino)éthyl]pipéridin 4 acétique

difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-{3-{3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4(3(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-tifluorophénoxy)ethyl]pipéridin-4 acétique

Acide 4-{3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5-trifluorophényltuio)éthyl]pipéridin-4 acétique
Acide 4-{3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopenylthio)éthyl]pipéridin-4 acétique

Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

25 Acide 4-(3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-{3-5-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{2,3,5-trifluono-phényl}prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-

30 ynyllpipéridin-4- acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

96

Acide 4-{3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclobexy)'ethyl]pipéridin-4-acétique Acide -4-{3-{3- morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{phényl)propyl] pipéndin-4 acétique

5 Acide 4-{3-(3-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-tifluorophényl)propyl} pipétidin-4-acétique

Acide 4-{3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-diftuorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 44[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-10 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4 æétique

Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{2-{3.5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-æctique

Acide 4-{3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique

 Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéndin-4- acétique

Acide 44[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopenylthio)éthyl]pipénidin 4- acétique Acide 44(3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-20 yl)thioéthyl]pipéridin-4 acétique

Acide 4-(3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 44[34(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34(23,5-trifluoropharyl)-phétyl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

25 Acide 44(3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(thien-2-yl)-prop-2-yn)l]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-l-[3-(3,4,5-trifluorophétryl)propyl] prjechdine-4-acétique

Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

30 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyllpipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(3- méthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

2

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop 2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique 15

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthy[]pipéridine-4-acétique 9

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-mifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[34(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-{3-{3-diméthylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

91

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-diméthylamint)-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

rrifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-influorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-triffuoro phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide -4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

30

Acide 4-[3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

9

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique 15

Acide 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6triffuorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5-20

Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique 25

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4{3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-

prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique 3

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

100

Acide -4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phétyl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique

Acide -4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique 2

Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[34(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[24(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5-

Acide -4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 -[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)trifluorophénoxy)éthyllpipéridine-4-acétique

prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6 trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique

Acide -4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique 52

Acide -4-[3-(3- morpholimométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-9

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro-Acide 4{3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-triftuorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

. 의

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridine phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4phénylbutyl]pipéridine 4-acétique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-(phényl)propyl] pipéridine 4-acétique

Acide 4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3fluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique fluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique

20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyy]}-1-[3-(4fluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(4-

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-inéthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3difluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique fluorophényl)butyl] pipéridine-4-acétique.

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2,3difluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,6difluorophényf)propyl] pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(2,6difluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{3-(3,5difluorophényl)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5rifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique 9

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthiopropyllpipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-

fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique 20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(4fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3diffuorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique 25

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6difluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin.4-y1)propy1]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

<u>ရှိ</u>

103

Acide 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{2-{2,4,6trifluorophénylthio)éthyl þipéridine 4 exétique

- Acide 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-rifluorophdrytthio)ethyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophenoxy)éthy]pipéridine-4-acétique
 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthy]pipéridine-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-triflurophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique

2

- Acide 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénoxy)èthyl]pipéridine 4-acétique
 - Acide 4{3(R,S)-hydroxy-3(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl[pipéridine-4-acétique
- 15 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-tifluorophénylamino)éthyl|pipéridine-4-æétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-æétique
 - Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-
 - 20 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,6-difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- 25 Acide 4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-scétique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3
 - chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

70.

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-y)propy|}-1-{2-(4chlorophénylthio)éthyl]pipéridino-4-acétique

- Acide 4(3(R,S)-hydroxy-3(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl}-1-(3-(4chlorophénylhio)propyl]pipéndine-4-acétique
- 5 Acide 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthylphénylthio)éthylpipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthylphénylthio)propyl]pipéndine-4-acétique
- Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3-10 méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-æétique
- Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3-méthytphénylthio)propyl]pipéndine-4-acénque
- Acide -4 [3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4-méthytphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- 15 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-méthylphénylthio)propyl]pipéndine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-tilorométhylphénylhio)éhyl]pipéridine-4-exétique
- Acide 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-{3-{2-20 triflurométhylphénylthio)propy]]pipéndine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifucrométhytphenylthio)ethyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{3-thlorométhytphénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique
- 25 Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4trilluorométhylphénylthio)éthyl]pipéndine-4-acétique
- Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4trifluométhytphénylthio)propyl]pipéridine 4-æcétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2-30 méthoxyphénylthio}éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{2-(3méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4[3(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(4méthoxyphénythio)propyl]pipéridine 4-acétique méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[cyclopentylméthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(cyclopentylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine 4-acétique Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(thien-2yl)butyl]pipéridine-4-acétique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propys]-1-[3-(thien-3yl)propyl]pipéridine-4-acétique 9

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

106

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3yl)butyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(1,3-thiazol-2yl)propyl]pipéridine-4-acétique /l)buryl]pipéridine-4-acétique

9

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-A)thioéthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-2yl)propyl]pipéridine-4-acétique 13

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy!}-1-[4-(pyridin-2yl)butyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(pyridin-2-

yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique 20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(pyridin-3yl)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[44(pyridin-3yl)butyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique .22

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pipéridine 4-acétique Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-4-

yl)propyl]pipéridine-4-acétique

101

Acide 44(3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyridin-4-yl)buyl]pipéridine-4-acétique

- Acide 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-4-yl)picetyl]piperidine-4-acétique
- Acide 44;3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)thiopropyl]pipéridine 4-acétique
 Acide 44;3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyrazin-2-10 yl)buyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44(3-(R.S)-bydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(pyrazin-2-yl)thioéthyl]pipéxidino-4-acétique
- Acide 44[3-{R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-{pyrazin-2-yl]thiopropyl]pipéridine-4-acétique
- 15 Acide 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-filuoro-phéryl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro20 phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- 25 Acide 443-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-tiflooro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44(3-(R.S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(3-chloro-4-
 - Actual Horo-phényl-prop-2-yayl]pipéndine-4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

901

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-æcétique

- Acide 4434(8,S)4tydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1434(3-chloro-5fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- 5 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéndine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-{13-{R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylpropyl}-1-{3-{3,5-bis-10 urifluorométhyl-phényl}-prop-2-ynyllpipéridine-4-acétique
- annoconarity production of the second of the

prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- 5 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-4-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-5vl}-nrns-2-,mvl lninéridine-4-acétique
 - yl)-prop-2-ynyl]pipkridine-4-ackique
- Acide 44;3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]pipèridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-exétique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-

- prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
 Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-inéthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-
 - (phényl)propyl] pipéridin-4-acétique

109

Acide 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin 4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin 4- acétique

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique 12

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-

yl)thioéthyl]pipéridin 4- acétique

trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(phényl)propyl] pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique

PCT/FR01/03559

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4 acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-flwro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phény!}-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyllpipéridin 4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)pmpyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-acétique Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthy]pipéridin-4- acétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-acétique

difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique

11

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-10 (thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin 4- acétique 13

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique Acide 4{34(R,S)-hydroxy-343- hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-

(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique 20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquimolim-4-yl)propyyl}-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4[3(R,S)-hydroxy-3(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique 55

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-

(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin 4 acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique 'n

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique 10

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)progyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4- acétique Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1424(2,3,5-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4- acétique

Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yi)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique 25

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin 4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyqumolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4 acétique

<u>۾</u>

PCT/FR01/03559

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyJ]-1-[2-(thian-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5rifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique
 - Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4- acétique
- (phényl)propyl] pipéridin-4- acétique . 01
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophény()propy() pipéridin-4- acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénytamino)éthyl]pipéridin-4- acétique 12
- Acide 4{34(R,S)-hydroxy-3-(3- sminomethyl-6-methoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyllpipéridin-4- acétique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-sminomethyl-6-methoxyquinolim-4-yl)propyl}-1-(2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique 52.
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique 3

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyf)éthyl]pipéridin-4-acétique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-acétique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique
 - Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique 2
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique 15
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique 20
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2-yl)thioethyl]piperidin-4-acetique
- Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yf)thioéthyl]pipéridin-4- acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin 4- acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6
 - trifluorophényl)propyl) pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique

- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
 - Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-
- trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-fluoro-6-méthoxyquinolin4-yflpropyl]-1-[24(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique 25
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique 3

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

116

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6nifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
 - Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl}-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 25
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl} pipéridine-4-acétique 39

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-trifluorophénylthio)ethyl]pipéridine-4-acétique

- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyllpipéridine-4-acétique
 - (3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthy]pipéridine-4-acétique

20

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 12
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5
 - trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhy!-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophényithio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquimolin.4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyt-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-
 - 30 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4 acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophenoxy)ethyl]pipéridine-4-acétique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique ខ្ព
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6triftuorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique 15
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique 2
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 52
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-
 - (3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique 9

119

Acide 4-{3-(R,S}-bydroxy-3-{3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-trifluorophenylthio)ethyl]pipetridine-4-acetique

- Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-influorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-æcétique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-trifluorophérylamino)éthyl]pipétidine-4-acétique
- Acide 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2-4,6-trifluorophenoxy)ethyl]pipéridine 4-acétique

21

- Acide 44(3/R,S)-hydroxy-34(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique
- 15 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-influoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy]]-1-heptyl pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-
- 20 phénylbutyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phéryl)propyl] pipéridine 4 acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- 25 Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yI)propyl]-1-(3-(4-fluorophányl)propyl] pipáridine-4-acátique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-
 - 30 fluorophényl)butyl] pipéridine 4-acétique

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

120

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl}-1-{3-(2,3-difluorophény))propyl} pipéridine-4-acétique

- Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéndine-4-æétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[3-(3,5-10 difluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4 acétique
- 15 Acide 44(3-(Rus)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 44(3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(3-phénylthio-propyl]pipéridine 4-acétique
- Acide, 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2
 - fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y/)propy]}-1-{3-(3fluorophénylthio)propy]pipéndine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(4-fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-fluorophénylthio)propyl]pipéndine-4-exétique
- Acide 443-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3difluorophenylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt]-1-{3-(2,3-
 - 30 difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

121

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5 trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-acetique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique

2

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{2-(2,3,5-

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4 acétique

20

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,6difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique . 25

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyt]-1-[2-(2chlorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(2chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

9

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3chlorophénylthio)propyl]pipéridine 4 acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

2

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(2méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3méthylphénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique 15

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4méthylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4

méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-(3triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{2-(4 trifluorométhytphénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

123

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4trifluométhylphénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y)]propy)}-1-{2-(2-méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4(3-(R,S)-filuoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-filuoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine 4-acétique

្ន

méthoxyphénylthio)éthyl]pipéndine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4-méthoxyphényltuio)éthyl]pipéndine4-excétique

Acide 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(4méthoxyphénylthio)propyl]pipéndine-4-acétique

Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopenylméthyl]pipéndine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopenyl)èthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexy)/ethyl]pipéridine-4-acétique

(cyclopensyltio)/chuylprpatature-resource
Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yfl)propyl}-1-{2(cyclopentylthio)/chyllprjefridine-4-ecétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridine 4-acétique 25 Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propys]}-1-[4-(thien-2-

30 yl)butyl]pipéridine 4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

124

Acide 4-{3-(R,S}-fluoro-3-(3-chioro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(R.S)-filuoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-3-yl)propyl]pipéridine-4-acétique

5 Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-y)]propyl]-1-[4-(thien-3-y)]buxyl]pipéridine-4-scétique

Acide 4434(R.S)-fluoro-343-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthy]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-3-

yl)thioéthyl]pipéridine 4-acétique

ទ

Acide 44(3-(R.S.): filuoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{3-(1,3-chiazol-2-y)propyl]pipétidine-4-acétique

15 Acide 4-{3-(R,S)-filtono-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(1,3-thiazol-2-yl)butyl]pipétidine-4-acétique

Acide 44(3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-

20 yl)propyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)buy][pipéridine-4-exétique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)hiopropyl]pipéridine-4-acétique

25 Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3-yl)propyl]pipéridine-4 acétique

Acide 443-(R,S)-fluoro-343-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyridin-3-yl)buyl]piperidine-4-acétique

yl)thioéthyl]pipéridine 4-acétique

PCT/FR01/03559

125

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-{3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-(pyridin-4yl)propyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt}-1-[2-(pyridin-4yl)butyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-4yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique

2

yl)thioéthyl]pipéridine 4-acétique

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-Alpropyllpipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2yl)butyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy/}-1-{2-(pyrazin -2yl)thioéthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4{34(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-fluoro-

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4[3(R,S)-fluoro-3(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-{3-(2,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 52

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-(4-chloro-3fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 -{3-(3-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(2-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(3-chloro-5fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-2fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 44[3 (R,S)-fluoro-3 (3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3-fluoro-4méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4{3(R,S)-fluoro-3(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,5-bistrifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique 15.

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide -4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-2-

yl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique 20

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-4 yl)-prop-2-ynyl]pip&idine-4-acétique Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-5yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin.4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-acétique 25

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyridin-4-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique

30

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin 4- acétique

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique 2

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique 12

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique 20

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique Acide 4{3(R,S)- fluoro-3(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyllpipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin 4- acétique 52

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4-acétique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyl]-1-{3-(2,3,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin 4- acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthy[]pipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5-

10 . : trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y)]gropy)}-1-{2-(thien-2-

Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoroyl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-acétique Acide -4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5diffuorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-acétique

129

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl[pipétidin-4 acétique

Acide 4-{3-(R,S}- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl}-1-{2-(2 ,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4 acétique

5 Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméty/lamino-6-méthoxyquinolin-4-y/lpropyl]-1-1/2-(cyclopenty/thio)éthy/lpipéridin-4 acétique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4 acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-dimethylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]piperidin 4 scélique

Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 44(34R,S)- fluoro-34(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{34(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4 acétique

15 Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3- bydroxymethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexy)?ethyl]piperidine 4-actique Acide 443-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxymethyl -6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(phenyl)propyl] piperidin 4 sceique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-

20 (2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique

Acide 4(3-(R,S). fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4 acétique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-tifluorophérylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

25 Acide 4-[3-(R,S): fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-trifluorophéroxy)éthyl]pipérdin-4 socieque

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-3) tifluorophénylthio)éthyl]pipéridin 4- acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

130

Acide 4{3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-ylpropyl]-1-{2-(cyclopenylthio)éthylpipéridin-4-acétique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-bydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-(3-(R,S): fluoro -3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-

10 (thien-2-yl)-prop-2-ynyllpipéridin-4- acétique

Acide 4{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométnyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)etnyl]pipéridin-4 æétique Acide 44(3-R.S.): fluoro-34(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique 15 Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin 4- acétique

Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4 acétique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5-trifluorophénylthio}éthyl]pipéridin-4 scétique

25 Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin 4-acétique Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-{pyridin-2-y)thioéthyl]pipéridin-4 acétique

Acide 44(3-(R,S)-fluoro-34(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4- acétique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4- acétique
- Acide -4[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique 2
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique
- Acide -4[3-(R,S)-fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique 51.
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5
 - trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioethyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2-Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-

rifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique

yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

132

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin 4- acétique

- Acide -4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin 4- acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4- acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4 acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4- acétique
- Acide 44[34(R,S)- fluoro-34(3- morpholinométhyli-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-14[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4- acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4- acétique 15
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-acétique
 - 50
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4- acétique
- Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4- acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5
 - tristuorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique

9

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyi]pipéridine-4-acétique

- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique 12
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy1]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique 52
- Acide 4(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

134

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5triffuorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4{3(R,S). fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide -4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6nifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique 9
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5triffuorophenylthio)ethyl]piperidine-4-acetique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2,-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5
 - trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-acétique

135

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophétylthio)ethyl]pipétidine-4-acétique
- Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,4,6-tifluorophénylamino)ethyl]pipetidine-4-acétique
 - Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophárylamino)éthyl]piperidine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-10 trifluorophétoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-tifluorophéroxy)éthyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phay)]-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- 15 Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trilluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-æétique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-{3-fluorométhyl-6-méthoxyquirolin 4-yl)propyl}-1-{3-{3,4,5-mílluorophétyl)propyl] pipéridire-4-acétique

20

- Acide 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridino-4-acétique
- 25 Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{1-3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophétylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyqumolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophémoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

136

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-rifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-acétique

- Acide 443-(R.S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(24,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéndine-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-tifluoro-phenyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-actique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R_S)- fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-0 bihuorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 443-(R,S). fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluoropháxylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

- trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique

 15 Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-tifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylarnino)éthyl]pipéndine-4-æétique
- Acide 4-[3-(R.S.): fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)ethyl]pipéridine-4-acétique
 - unionopinemo.y.penyijpapanomie-raccinque. Acide 44[3-(R.S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-trifluorophetnoxy)ethyl]piperidine-4-acetique.
- Acide 44(34(R,S)-fluoro-34(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{34(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéndinc-4-acétique
- 5 Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5- trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéxidine-4-acétique
- Acide 44[3-(R,S)- fluaro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(24,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-
 - (3,4,5-trifluorophény))propyl] pipéridine-4-acétique

137

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-influorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-acétique

- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S). fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-acétique
 - Acide 4(3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,4,5-trifluorophétyJamino)éthyl]pipéridine-4-acétique
- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-acétique
 Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-

2

- (3,4,5-rifluorophénoxy)éthyl]pipérdine-4-acétique Acide 4-{3-(R,S}- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-y)propy)]-1-{3-(2,4,6-rifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-acétique
- 15 Acide 4-[3-(R.S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-æétique
- 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-20 . . méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)propyl] pipéridin 4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl].1-(3-(4-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 5 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl] pipéridin-4-yl-méthon.
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propy]]-1-[3-(2,3-difluorophény])propyl] pipéridin-4-y1-méthanol
- 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{4-(2,3-diffuorophényl)propyl] pipéridin-
- 0 4-yi-methanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

138

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophétyl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]znopyl}-1-{4-{2,6-difluorophéxyl)propyl]pipéxidin-4-yl-méthanol 5 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,5-difluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophetyl)propyl]

pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl]

pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophétyl)propyl]

pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-propyl]pipéndin-4-yl-

méthanol

5 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propy]}-1-{3-{2-fluorophénylthio)propy]}pipéridin-4vl-méthonol

yl-méthanol

4-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{3-fluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-fluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-

yl-méthanol

20

4-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(4-fluorophénylthio)propyl]pipéridin-4y-I-méthanol 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3-difl.orophenylthio)ethyl]pipéridin-4-yl-methanol

25 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyqumolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3-

difluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-43-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(3,4,5-10

trifluorophénoxy)étby]]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

difluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-15

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6difluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(2-chlorophény1thio)éthyl]pipéridin-4 yl-méthanol

4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y/)propyl}-1-{3-(2-chlorophénytthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(3-chlorophény1thio)éthy1]pipéridin-4 yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chlorophénylthio)propyl]pipéridin-

4-yl-méthanol

4[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin 4-y1)propy1]-1-[2-(4-chlorophénylthio)éthy1]pipéridin 4 yl-méthanol . e

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

140

+{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin.4-yl)propy1}-1-{3-{4-chlorophényíthio)propy1]pipéridin-4-yl-méthanol

+{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propy}}-1-{2-{2-méthytphénylthio)èthy]pipéridin-4 yl-méthanol 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yt)propy1}-1-{3-(2-méthylphénytthio)propy1]pipéridin 4-yl-méthanol

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3-méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4 yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthylphénylthio)propyl]pipéridin-

4-yl-méthanol

9

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(4-méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4yl-méthanol

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl}-1-{3-(4-méthylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-

triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-

riflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(4influorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

riflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1:[3-(44-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2-

méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

141

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3-méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-

- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 5 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y]propy]]-1-[2-(4-méthoxyphényltuio)éthy]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4méthoxyphénylttio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y/]propyl]-1-[cyclopenylinéthy]]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthonol
- 4-[3-G-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)ethyl]piperidin-4-yl-methonol
- uncutation

 4 (3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridin-4-yf.
- méthano! 4-{3-c3-chlom-6-méthoxyquino|in-4-yl)propy|}-1-{3-(cyclohexylthio)propy|]pipéridin-4-y}méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquimolin-4-yf)propyl]-1-[4-(thien-2-yf)butyl]pipéridin-4-yl-
 - 20 méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)pnopyl]-1-[3-(thien-2-yl)thiopropyl]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[3-(thien-3-yl)propy]pipéridin-4-yl-
- 25 4{3-(3-chlow-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(thien-3-yl)buryl]pipéridin-4-yl-
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl
- 4[3-3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-
- méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

142

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(1,3-thiazol-2-yl)propy]]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2-yl)butyl]pipéridin-4-yl-
- méthanol s 4{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-
- 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2-yl)propyl]pipéridin-4-ylméthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)buryl]pipéridin 4-yl-
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl
- 4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(pyridin-3-yl)propyl]pipéridin-4-yl-
- 15 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-{4-(pyridin-3-yl)butyl]pipéridin.4-yl
- 4-{3-43-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-3-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3-yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol
 - méthanol
- 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-4-yl)propyl]pipéridin-4-yl-methanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)buryl]pipéridin-4-yl-
- 25 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]pipétidin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin 4-yl)thiopropyl]pipéridin 4-yl-
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]pipéridin-4-yl
 - méthanol

143

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyrazin-2-yl)buryl]pipéridin-4-ylméthonal

- 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(pyrazin -2-yl)thioéthyl]pipéridin 4-ylméthanol
- 4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyrazin-2-yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-4-thoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-thoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-methanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)-prop-2-
 - 10 ynyl]piperidin-4-yl-methanol
- 4-13-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-13-(2,4-difluoro-phétyl)-prop-2ynyl]pipétidin-4-yl-méthanol
- 4-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-
- 4-13-43-3-anoro-o-memoxyqumoun-4-yipaopyij-1-13-44-2-3-amuoro-paenyipaop-2-ynyllpipendin-4-yf-methanol
- ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propy]]-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-

- 4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)-prop-2-
 - 20 ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{3-chloro-4-fluoro-phényl}-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-chloro-4-fluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéndin-4-yl-méthanol
- 25 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-l/3-(3-cthoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-l/3-(4-cthoro-2-fluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipénidin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-chlom-6-méthox)quinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

144

4-{13-{3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-{13-{3,5-bis-trifluoromethyl-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-4]-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 5 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- $\label{eq:continuous} 4-[3-(1,3-thiazol-2-yl)-prop-2-yl]-pipéridin + yl-méthanol$
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-4-yl)-prop-2-
 - 10 ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-5-yl)-prop-2
 - ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4yl-méthanol
- 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(pyridin-3-y1)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-y1-méthanol
 - 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4yl-méthanol
- 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]piperidin-4-yl
 - méthanol

20

- 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(phenyl)propyl] pipéridin-4-yl-methanol
- 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5
 - arisətə- incuiyi-c-memoxyqumənm-ryiyiyiyiyiyi tifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-diffuorophénoxy)éthyl]pipéridin-
 - 0 4-yt-méthanol

145

4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2, 3,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipécidin-4-yl méthanol 4[3(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-

4{3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl

4[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 10 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4

4-[3-(3-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]piperidin-4-yl-

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéndin-4-yl-15

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yi-méthanol

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-25

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophémylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

146

4{3-{3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-

+[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-

4[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol +[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipétidin-4-

yl-méthanol

2

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol 12

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol +[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2, 3,5rifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanól

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

147

4-[3-(2,3,5-trifluoro-6-méthoxyqumolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phény)}-prop 2-ynyllpipéridin 4-yl-méthanol

- 4-[3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4 4{3-(3-hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phenyl)propyl] piperidin-4 yl-méthanol
- 4-{3-(3-hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-

yl-méthanol

- triffuorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol ព
- 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5
 - difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-
- trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthy]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophenoxy)ethyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5
 - trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-
 - 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop /l)thioéthy]]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-y))propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2
 - ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol 9

2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

148

4{3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobexyl)éthyl]pipéridin-4 yl-méthanol

- +[3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-
- +[3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophétyl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol méthanol
- +[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5
 - difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthano

10

+[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

- 4[343-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yt-méthanol
- 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 15
- 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-
 - (cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-
- yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 20
- 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2-yl)thioethyl]piperidin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25
- 4{3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)&thyl]pipéridin-4yl-méthanol
- 4{34(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phenyl)propyl] piperidin-4-yl-
 - · méthanol

149

4 (3-(3-3 aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]- I - [3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- aminomethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-(3-43-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(2,3,5-tifluorophétnylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-(3-43-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(3,5-difluorophérioxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

10 trifluorophénoxy)éthyl]pipétidin-4-yl-méthanol 473-72 aminométhyl-6-méthorominolin-4-ylbanov/1-

4-(3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-(2,3,5-tifluorophétylthio)éthyl]pipétidin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 15 4{3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-aninométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(3-3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol 25 4-[3-(phényl)propyl] 6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin
 4-yl-méthanol

4-{3-(3- morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-{5- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

150

4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-tifluorophenylamino)ethyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophéroxy)éthy]pipéridin-4-yl-méthanol 5 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5-rifluorophenoxy)ethyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5-rifluoropheaylthio)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[2-methoxyquinolin-4-yl]propyll-1-[2-methoxyquin

10 (cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-morpholinomethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioethyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

15 4-[3-(2-3-5-trifluoro-phányl-6-méthoxyquinolin-4-y)|propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phányl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-morpholimométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophétyl)propyl]

pipéridin-4-yl-méthanol

.02

4-(3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénythio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylthio)ethyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6rifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

30 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yt-méthanol

151

4-13-13-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-12-(2,4,6trifluoroph&noxy)&thylpip&ridin-4-yl-méthanol

4[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthy]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-triftuoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-miftuoro-phenyl)-prop-2ynyl]piperidin-4-yl-methanol

4-[3-(3-thoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-triftuorophényl)propyl]
pipéridin-4-yl-méthanol
4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-triftuorophényl)propyl]

.0

pipéridin 4-yl-méthanol 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-

trifluorophenylthio/ethyl]piperidin-4-yl-methanol
15 4-[3-(3-fluoro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophenylthio/ethyl)piperidin-4-yl-methanol

rillourophénylaniookhyllpipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-fluorophénylaniookhyllpipéridin-4-yl-méthanol rillourophénylaninolethyllpipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-20 trifluorophétylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2-4,6-tiftuorophénoxy)-2tiyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-(3-(3-4)-fractions/phylpiperidin-4-yl)propyl-1-(2-(3,4,5-trillorophenoxy)ethylpiperidin-4-yl-methanol

5 4-{3-(2-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phányl}-prop-2-ynyl]pipáridin-4-yl-méthanol

4{3-(3-4,5-trifluoro-furchoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-prop-2ynyl]piperidin-4-y1-methanol 4-[3-(3-dimethylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

152

4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yf)propyl}-1-[3-(3,4,5-trifluorophéuyl)propyl] pipéridin 4-y1-méthanol

4-{3-{3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-dimethylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tilluorophénylthio)éthylpipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-dinethylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophénylamino)éthy]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylamino/éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-

2

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-13-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-12-(3,4,5-

4-[3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-dimethylamino-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin.4-yl-méthanol 4{3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propylj-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipénidin-4-yl-méthanol 4-{3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthylpipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

153

4-{3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5rifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop 2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phányl)-prop 2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yf-méthanol 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 12

4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophenylamino)ethyllpiperidin-4-yl-methanol

4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

20 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthy]pipéridin-4-yl-méthanol. 4{3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophenyl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol . 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl]

pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-{3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6triftuorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol +{3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4 yl-méthanol 4-[3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol ន

4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-(3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-néthanol 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

155

4-{3-{3- morpholinométryl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,4,5trifluorophénoxy)ethyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-methanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridin-4-yl-

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-

10 phénylbutyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-y1-méthanol

4-{3-(R,S)-trychoxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(2fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-{4-(3-fluorophény)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-{R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{4-(4fhuorphényl)buyl] pipéridin-4-yl-méthanol 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloxo-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3-difluorophényl)propyl] pipéndin-4-yl-méthanol

5 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(2,6 difhorophény)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2,6-difluorophényl)propyl} pipéndin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-{3-(3,5-

difluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

156

4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-uifluorophényl)propyl} pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-phénylthiopropy1pipéridin-4-y1-méthanol

5 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-fluorophénylltio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluorophénythio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-

fluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S.)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(4-fluorophénylthio)propyl[pipéridin-4-y1-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3-difluorophenylthio)ethyl]pipéridin-4-yl-méthanol

15 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 {3-(2,3-diftuorophéxylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chlaro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,6-difluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylthio)éthyljpipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-michnoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{2-(2,4,6vifluorophénythio)ethylpipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-rifluorophenylthio)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-difluorophénoxy)-éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

443-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5trifluorophenoxy)ethyl]piperidin-4-yl-methanol 443-(R.S)-hydroxy-3-(3-chlon-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-rifluorophénoxy)éhyl]pipéridin-4-yl-méthanol

57

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-trifluorophéroxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{2-(3,5diflioorophenylamino)ethy1]pipéridin-4-y1-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifborophétylarnino)éthyl]pipétidin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifboxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifbox

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

10 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

4{3-{R,S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,6-difluorophénylhio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2-chlorophenylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

15 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chlorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-l3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(3chlorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-y1-méthanol 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl}-1-{3-(3-chlorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yf-méthanol

4-13-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy.l}-1-{2-(4-chlorophétylttio)-éthyllpipéridin-4-yl-méthanol

4{1-{R,S}-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)paropy]}-1-{3-(4-chlorophénylthio)propy]]pipéndin-4-yl-méthanol

5 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthylphénylthio)éthyl[pipéridin-4-yl-méthanol

4-l3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-l3-(2-méthythénylthio)propyl]prpéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-

méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

85

4{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-{3-{3méthylphéxylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-tiydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 5 4-{3-(R.S.)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-méthylphénylthio)propyl]pipéndin-4-yl-méthanol

4(3-(R.S)-tydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(3trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3trifluométhythtsylthio)propyl]pipétidin-4-yl-méthanol

2

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-trifluorométhyl)phéthyl]pipétidin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-triflurométhylphénytthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

15 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(4-rifluorométhylpbénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-iflurométhylphénylthio)propyl]pipéndin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-

méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-méthoxyphénylthio)propyl]pipénidin-4-yl-méthanol

4-[3-(R₄S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-{3-(3-méthoxyphénylltio)propyl]pipéridim-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 -{2-(4méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol +{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-

méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

159

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-

[cyclopentylméthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinelin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(cyclopentylthio)propy]]pipéridin-4-yl-méthanol 2

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy -3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2yl)butyl]pipéridin-4-yi-méthanol 15

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-

yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 20

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3yl)butyl]pipéridin 4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-(thien-3-52

yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(1,3-thizzol-2-

yl)propyl]pipéridin 4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[4-(1,3-thizzol-2-

yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol റ്റ

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

160

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2.

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[4-(pyridin-2yl)buyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-2-

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol

yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-

yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-

yl)thioéthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(pyridin-4-

/l)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{4-(pyridin-4-

/l/butyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-4-

/l)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-4-/l)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-Alpropyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-

yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyrazin -2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-{3-(pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-[3-(4-fluoro-phényl) prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)-4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy]}-1-{3-(2,4-difluoro-phény1)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluoro-

prop-2-ynyllpipéridin-4-yl-méthanol

phényl)-prop-2-ynyl]pipéndin-4-yl-méthanol 9

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(4-chloro-3-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3-chloro-4-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(2-chloro-4-fluoro-

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chloro-5-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-chloro-2-fluoro phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4-méthylphényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

+[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,5-bistrifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol +[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(thien-2-y1)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

162

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-{3-(thien-3-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(1,3-thizzol-2-y1)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-4-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(1,3-thiazol-5-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(pyridin-2-yl)-prop-2-

ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

2

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-

rifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5rifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

163

4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopenylthio)ethyl]piperidin-4-yl-methanol 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

5 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipétidin-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

. 2

4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-{2-(cyclohexy1)éthy1]pipéridin 4-y1-méthanol 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéndin-4-yt-méthanol

4-{1-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(2,3,5-rifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,3,5-

20 trifluorophénylamino)éthyl]pipétidin-4-yl-méthanol

4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl}-1-(2-(3,5-difluorophénoxy)èthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)étny1[pipéridin-4-y1-méthanol

25 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylthio)éthyljpipéridin-4-yl-méthanol 4.14.R S\shvimaxv.3.14. fluor.Asméthorominolin-4-ylmmayl1.1.72.

4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(3-flworo-6-méthoxyquinolim-4-yflpropyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthy]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

164

/l)thioéthy[]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 5 4{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

10 . (phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-{2,3,5-trifluonophényl)propy]] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yt-méthanol

15 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipénidin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difthorophetoxy)ettyl]piperidin-4-yl-methanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5triftworophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25 4-[1-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthy]]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-y)ppropyl}-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-y1-méthanol

165

4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl) prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yt-méthanol
- +(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3,5-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
 - difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthy]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5
 - trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-trydroxy-3-(3- bydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-{3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy:3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquimolin 4-yl)propyl}-1-[2-
 - (cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

166

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5
 - difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 10
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 15
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-
- yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol , 30.
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3 (phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5
 - trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5diffuorophenylamino)ethyl]piperidin-4-yl-methanol

- 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-(3-(R.S)-trydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)přopyl]-1-(2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthy]]pipéridin-4-y1-méthanol 10
 - 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhy)-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol . 15
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
 - 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhy! -6-méthoxyquinolin-4-y1)propy!}-1-[3-(2,3,5-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5
- trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

168

H3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- +[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthy[]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-

2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

10

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5rifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6rifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5
 - rrifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 20
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5rifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol

ဓ .

+(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoto-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl)pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

20

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-12

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-métharol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25

4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yllpropyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

20

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6nifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 15

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin.4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquipolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rrifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-13-(R,S)-hydroxy-3-(3-bydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 10

4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5influorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophéroxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yflpropyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipétidin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipétridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl} pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophényithio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- ammométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophénoxy)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6rifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5rifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-trydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol . 50

4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridin-4-yiméthanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-phénylbutyl]pipéridin-4yl-methanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl]
- pipéridin-4-yl-méthanol 10
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yi-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 12
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(4-fluorophényl)butyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-{3-(2,3
 - diffuorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 20
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[4-(2,3
 - difluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(2,6 difluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2,6difluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 22
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,5
 - difluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5
 - trifluorophényi)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

+[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6influorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi}-1-{3-phénylthio
 - propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[3-(2fluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3
 - fluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 9
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4fluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4 fluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3difluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 13
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3difluorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[2-(2,6
 - difluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 20
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-. difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

175

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-[2-(3,4,5-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(3,4,5-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-[3-(2,6-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[3-(4-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(3-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol diflucrophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthamol difluorophénylthio)propyl]pipéridin 4-yl-méthanol méthytphénylthio)propyl]pipéridin 4-yl-méthanol chlorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol chlorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol chlorophénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol rifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol chlorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol chlorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol chlorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2

WO 0240474 PCT/FR01/03559

176

4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-vl)propyl]-1-{2-(3-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-+[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(3-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3-4{3-(R,S).fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyi}-1-{3-(3-+[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(4riflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol trifluorométhylphénytthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol triflurométhytphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol riftuorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol méthylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-métharol méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol méthylphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol méthytphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol méthylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 12 2 20

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4méthoxyphénylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopentylméthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol (cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(cyclohexylthio)propyl]pip&ridin-4-yl-m&thanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 13

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2yl)butyl]pipéridin-4-yt-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-

yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 20

4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-fiuoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(thien-3yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-3yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-

yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

H[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-/l)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-

/l)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[4-(pyridin-2yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol

2

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-2yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-3yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(R,S)-fivoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{4-(pyridin-3yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol 13

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-[2-(pyridin-3-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl}-1-{3-(pyridin-3-

yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 20

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-(pyridin-4yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4yl)butyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-4yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-(pyridin-4yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyrazin-2-

yl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 30

4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyrazin-2yl)butyl]pipéridín-4-yl-méthanol

- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[34R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 10
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[34(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 15
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phétryl)prop-2-ynyllpipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(4-chloro-3-fluoro
 - phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 2
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-chloro-4-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-chloro-4-fluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- +[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(4-chloro-2-fluoro-
- phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3-fluoro-4-méthylphényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

+(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3,5-bis-trifluorométhylphényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[3-(1,3-thizzol-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yi-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{3-(1,3-thiazol-4-y1)-prop-
 - 2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-5-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y!)propy]}-1-{3-(pyridin-2-y!)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 15
- 4-(3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-4-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
- (cyclobexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 50
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25
- 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5
 - difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol . 39

181

H(3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2,2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-

yl)thioethyl]piperidin-4-yl-methanol 10

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methy)-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)ethyl]pipéridin-4-yl-méthanol 12

4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquirolin-4-yl)propy]]-1-{3-(2,3,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyt]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoroohényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-

/myl]pipéridin-4-yl-méthanol

10

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R.S)- fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-{2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 30

183

4-{3-(R.S)- fluoro-3-(3- dimétrylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-(3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(2,3,5-trifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipétidin-4-yl-méthanol

4[3-(R,S). fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)- flworo-3-(3- hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-

10 (phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-bydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-difluorophétylamino)éthyl]pipétidin-4-yl-méthanol

4-(13-(R.S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 -(2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-

difluorophénoxy)étlyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

20 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéndin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluon-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyllpipéridin-4-yl-méthanol
25 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2-yl)tioéthyl)pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R.S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-30 trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

101

4-[3-(R,S)-fluoro -3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S). fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-{3-(R.S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl -6-methoxyquinolin -4-yl)propyl}-1-{3-(phényl)propyl} pipéridin -4-yl-methanol

4{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-tifluorophétyl)propyl] pipétidin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

10 diffuorophénylamino)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-rifluorophénylamino)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol

4-[3-(R.S.)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

5 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-rifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

unitotopicatory curvily the four min-ry-incuration
4{3-(R,S)- fluoron-6thyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylthio)-6thyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

20 (cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioethyl]piperidin-4-yl-methanol

4[3-(R.S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

25 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

. 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

185

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5triftuorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éhyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 10
- 4{3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
 - trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
 - 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2
 - yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 20
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclobexyl)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol . 52
- 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(phényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5
 - trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5rifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- +(3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyt-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5
 - trifluorophémylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridin-4-yl-méthanol . 15
- 4{3-{R,S}- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5rifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2
 - yl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 20
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-
- trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthano

H3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5triffuorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,Strifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

9

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl)pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6rifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5rifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5rifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6rifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquimolin-4-yf)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yt-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

+[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridir-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoropbényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

2

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 12

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6triftuorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[3-(3,4,5 trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yf-méthanol 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 25

4(3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 3

+[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthy]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol trifluorophénoxy)éthy]]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5
 - trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol 2
- 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5triftuorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 15
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5nifluorophénylthio)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyl]-1-{2-(2,4,6
 - trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5rifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-52

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- +[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluoro
 - phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

+(3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6rifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol

- +(3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5nifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridin 4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro
 - phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridin-4-yl-méthanol
- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)prapyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophénylthio)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthy[]pipéridin-4-yl-méthanol
- +[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6
 - trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol 33

4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol

- 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5rifluorophénoxy)éthy]pipéridin-4-yl-méthanol
 - 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol
- 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridin-4-yl-méthanol 10
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]: 1-heptyl pipéridine 4-hydroxæmique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-phénylbutyl]pipéridine-4hydroxamique
- Acide 4{3{3-chloro-6-méthoxyquinolin.4-yl)propyl}-1-[4-(2-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

15

- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4-fluorophényl)butyl] pipéridine-4-hydroxamique 20
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)propyl] Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin.4-y])propyl]-1-[4-(2,3-difluorophényl]propyl] pipéridine-4-hydroxamique
 - pipéridine 4-hydroxamique 25
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6-difluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

192

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-triftuorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique

- Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin4-yl)propyl]-1-[3-phénylthio-propyl]pipéridine4-Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-mifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique by drox amique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2
 - fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3fluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4+[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

2

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,6difluorophenylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

- Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6tristuorophénysthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(2,3,5
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipétidine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

193

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6rithuvophénoxy)éthylpipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophenoxy)ethy[piperidine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1 {2-(2,3,5-tifluorophénylamino)éthy]pipéridine-4-tydroxamique

Acide 4{2-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-10 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propy]]-1-{2-(3,4,5-tifluorophénylamino)éthy/]pipéridins-4-hydroxamique Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propy]]-1-{3-(2,6-tigl-6-t

15 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chlorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

difluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-chlorophénylthio)propyl}pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-chlorophérylítin)éthyllpinétidine-4-hydroxamique

chloropkényltino)éthylpipéridine-4-hydroxamique
Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{3-(3-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-chlorophénylthio)èthyl]pipéridine-4-hydroxamique

25 Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chlorophénylthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2-méthylphénylthio)éthylpipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-

30 méthylphénylthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

.

Acide 44[3(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylpropyl]-1-{2-(3méthylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-

méthylphénylthio)propyl]pipéndine 4-hydroxamique
Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-

méthylphérylthio/éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4méthylphérylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-[2-(2-trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridin-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-trifurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(3trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridino-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-tifluromethylphénylthio)propyl]pipéndine 4-hydroxamique
Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-tifluromethylphénylthio)éthylpipéndine 4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphénylthio)èthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxemique

Acide 4{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylpropyl}-1-{2-{3méthoxyphérylthio}ethylpipéridine-4-hydroxamique Acide 4{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylpropyl}-1-{3-{3méthoxyphérylthio}propylpipéridine-4-hydroxamique Acide 443-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{2-(4-méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl}-1-[3-(4méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[cyclopentylméthyl]pipéridine-4hydroxamique Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyl)èthyl]pipéridine-4-

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique 10

Acide -4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-2-yl)butyl]pipéridine-4-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique hydroxamique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique 15

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-3-yl)propyl]pipéridine-4hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-yl)butyl]pipéridine-4-

hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3yl)thiopropyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-

yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2-

yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

196

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin 4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-2-yl)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-2-yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-

yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]pipéridine-

4-hydroxamique

10

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-3-

yl)thioéthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3-

yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-4-yl)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-4-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-4-

yl)thiopropyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]pipéridine-4-bydroxamique

Acide: 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyrazin-2-yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyı]-1-[3-(pyrazin-2-

yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

197

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(4-fluoro-phényl)-prop-2ynyllpipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{3,4-cliftuoro-phényl}-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,3,5-trifluoxo-phényl)-prop-2ynyllpipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3-fluoro-phényl)prop-2-ynyllpipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4 [3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5-fluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4-chloro-2-fluoro-phényl}prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(3-fluoro-4-méthyl-phényl}prop-2-ynyllpipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bis-triffuorométhylphényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)-prop-2-

ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(1,3-thiazol-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1,3-thiazol-4-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(1,3-thiazol-5-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyl}-1-[3-(pyridin-2-yt)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-3-yl)-prop-2-

ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

10

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(pyridin-4-yl)-prop-2-. ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4hydroxamique

Acide 4-[3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-[-{3-(phényl)propyl] pipéridine-4hydroxamique Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-{3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-

difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2, 3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4hydroxamique Acide 4-[3-(3- fluoro -6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine 4-

hydroxamique

20

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{2-(2,3,5rifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique 15

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)&thyl]pip&idine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 22

Acide 4-[3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyqumolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 9

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl]

Acide -4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique . 10

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin4-y])propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthy[]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2, 3,5-

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2, 3,5-

Acide -4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

201

Acide 4-{3-(3- hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4[3-(3-hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trilluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-difluorophenylamino)ethyllpiperidine 4-hydroxamique
Acide 4-{3-(3- hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophenylamino)ethyllpiperidine 4-hydroxamique

Acide 44[3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-10 difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-bydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,3,5-trillumophenoxy)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,3,5triflucrophénylthio}éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4{3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-{2-(cyclopenyithio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-{3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-2yl)thioéthyl|pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-

20 yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxanique

Acide 4-[3-(4)-thydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine 4-hydroxamique

25 Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipétidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-fluxrométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl]
pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4[3(3. fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3(2,3,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

202

Acide 44[3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4434(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2,2,3,5 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophétoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5-trifluorophénoxy)êthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-43-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-tifluorophénylthio}ethyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-

10

(cyclopenylthio)&hy]pipéridine4hydroxamique A cide 4.17.12 fhomm&hyd.6m&horvminolin.4.vlmmv11.1274nvid

Acide 44[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)mopyl]-1-{2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 15 Acide 4-[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-

20 ynyllpiperidine-4-hydroxamique

Acide -4-(3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(cyclobexyl)ethyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 44[3-(3-aninométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl]
pipéridine-4-hydroxamique

25 Acide 44[3-(3- sminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-tifunorophenyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3- sminométny! 6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

30 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyllpiperidine-4-hydroxamique

- Acide 4-{3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-Acide 4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique (cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
 - Acide 4-[3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

2

Acide 4-[3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-{3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 15
- Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl]

- Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridine 4-hydroxamique pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5 difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[34(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[24(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 8

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

204

Acide -4-{3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[34(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-14[34(2,3,5-trifluoro-

phenyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

0,

Acide -4-[3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 5

Acide 44[34(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 50

Acide 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4[3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-Acide 4-[3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

25

trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5rifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-

2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 30

205

Acide 4-[3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-,6-trifluoro-6-metroxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl}
pipéndino-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl]
pipéridine-4-hydroxamique
Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénylthio}éthyllpipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyi]-1-[2-(3,4,5-

10 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y)propy]}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthy]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-tifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

15 Acide 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-tifluorophénoxy)ethy]pipéridine-4-tydroxamique

Acide 44[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-{2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipétidine 4-tydroxamique
Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipétidine 4-hydroxamique

20

Acide 44[34]3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipétidino-4-hydroxamique

25 Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trillorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-(3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-30) trifluorophénylthio}éthyl]pipéridine-4-bydroxamique

WO 02/40474

206

Acide -4-[3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophétylamino)éthyl]pipétidine-4-hydroxamique Acide 4-{3-{3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,4,5trifluorophénylamino)éthyl|pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-{3-{3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophétoxy)éthy]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-

10 phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(3-4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéndine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-tifluorophényl)propyl] pipéridine-4 hydroxamique

15 Acide 44[3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,4,6-tifhrorophenyltio)ethyllpiperidine-4-hydroxamique

Acide 4(3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-tithorophétylthio)éthyl]pipétidine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-rifluorophéty/smino)éthyl]pipétidine-4-hydroxamique

50

Acide -4(3-(3- hydroxymethyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-rifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

25 Acide 4-[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifuorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-triflu.orophétyl)-prop-2-ynyl]pipétidine 4-hydroxamique Acide 4-{3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop.2-ynyl]pipéndine 4-hydroxamique

207

Acide 44[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophétryl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophenyl)propyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 443-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-tifluorophénylthio)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique
Acide 443-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-

Acide 4-[3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-10 rifluorophénylanino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

rifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4 [3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophéty)lamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-trifluorophétoxy)èthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yllpropyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyllpipéridine-4-hydroxemique

Acide 4-{3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4(3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-

20 prop-2-ynyllpipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-tifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-{3- aminomethyl-6-methoxyquinolin 4-yi)propyl}-1-{3-{3,4,5trifluorophényl)propyl} pipéridine-4-bydroxamique 5 Acide 4{3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylttio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(3- sminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-{2-(3,4,5triftuorophétylthio)éthyl]pipétridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-{2,4,6}}
O trifluorophénylamino)éthyl]pipéridino-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

208

Acide 44[3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1 -{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-{3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipétidine-4-hydroxamique Acide 4-L3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tilluorophénoxy)éthyl]pipéridin-4-hydroxamique

Acide 44(3-8minométhyl-6méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4 hydroxsmique

Acide 4-[3-(3-4.5-trifluoro-phényl)

10 prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{343-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-ylpropyl}-i-{3-(3,4,5-trifluorophfayl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

15 Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-{3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3,4,5trifluorophetylthio)ethyl]piperidine 4-bydroxamique Acide -4-{3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-

20 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)priopyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophétylamino)éthyl]pipétidinc-4-hydroxamique Acide 441-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-tifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

25 Acide 4-{3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5rifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-triffuorophényl)-prop-2-ynyl]piperidine 4-hydroxamique Acide -4-[3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéndiné-4-hydroxamique

Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-hepty1 pipéridine

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-[4phénylbutyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chlory-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2fluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(3fluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

ខ្ព

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4fluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4fluorophényl)butyl] pipéridine 4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,3difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-

difluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique 20

Acide 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(2,6difluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5difluorophényl)propyl) pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[3-phénylthiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3fluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propy1]-1-[2-(4fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(4fluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3difluorophenylthio)propyl]piperidine-4-hydroxamique

10

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,6difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6 trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 20

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthy/lpipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt}-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyr]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

211

Acide 4-{3-{R,S}-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl}-1-{2-{2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-tilborophénylarnino)éthy]]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,6-diffusrophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[2-(2-chlorophénylthio)éthyl]pipéxidine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{3-(2-chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

2

Acide 443-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(3-chlorophenyltio)ethyl]pipscidine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chlorophénylthjo)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

15 Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yf)propyl]-1-(2-(4-chlorophéxylthio)éthy]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-

20 métylphénylthio/éthylpipéridine-4-hydroxamique Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2-

méthyphénylthio)propyl]pipéridins-4-hydroxamique Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3-

méthyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

25 Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-methylpbenylltio)propyl]piperidine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-méthylphénylitio)éthyllpipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-{4-30 methytphenylthio)propyl]piperidine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

212

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2-tifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y))propy|}-1-{3-(2trifluométhylphénylthio)propy|]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3-rifhorométhylphénylhtio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3triflurométhylphénylthio)propyl]pipéndine 4-hydroxamique Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-trifluorométhylphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

2

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{3-(4-triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 443-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphénylthio)éthyl]pipéndine-4-hydroxamique

15 Acide 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-méthoxyphénylltio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-méthoxyphénylthio)éthy]pipéndine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-

20 méthoxyphénytthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(4-méthoxyphénylthio)èthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-méthoxyphenylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

25 Acide 4-[3-(R,S)-tydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[cyclopentylméthyl]pipéridine 4-bydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopeny)}ethyl]pipéridino-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

30 (cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

213

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{3-(cyclopenylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)]-1-[3-(cyclohexylthio)propy]]pipéridine-4-hydroxæmique Acide 4-(3-(R,S)-hydroxy -3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(pyridin-2-

ylythioéthyllpipéridine 4-hydroxamique
Acide 4-{13-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-ylypropy)}-1-{4-(thien-2-

yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

2

Acide 4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(thien-3-y1)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

15 Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[4-(thien-3-yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 443-(R,S)-hydroxy-343-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

20

Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-3-yl)thiopropyl]piperidine-4-hydroxamique

yl)propyllpipéridine 4-hydroxamique
25 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(1,3-thiazol-2-

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2-

yl)buryl|pipétidine-4-hydroxamique
Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1,3-thiazol-2-y)thioéthyl|pipétidine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-y)propyl]-1-[3-(pyridin-2-

yl)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

214

Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(pyridin-2-yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy 3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

5 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-3-yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-3-yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-10 yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{13-(pyridin-3-yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin 4-yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

15 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R.S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-4-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R_S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)pxopyl]-1-[3-(pyridin-4-20 yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2-yl)propyl]pipéridine-4-hydroxartique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-{4-(pyrazin-2-yf)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyrazin -2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-bydroxy-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyrazin-2-yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-fluoro-

phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

റ്റ

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 'n
 - Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 2

Acide 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-chloro-3fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt}-1-[3-(2-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 15
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-chloro-5fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[3-(4-chloro-2-
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4 fluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 20

méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4{34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{34(3,5-bistrifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéndine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34(thien-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 30

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-4 yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-5yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique
 - Acide 4f3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(pyridin-4-yl)
 - prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 9
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44(3-(R,S)-bydroxy-3-(3- méthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 15
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique . 8
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)pxopyl}-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[34(R,S)-hydroxy-343- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide :4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1 -[2-(pyridin-2
 - yl)thioéthyl]pipéridine 4-hydroxamique 39

217

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
 - Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]}-1-{3-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique
- (phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

2

- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique 15
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 20
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5rifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentyltiio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine 4-hydroxamique 52
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5
 - rifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique 30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

218

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique

- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl) pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-hydroxamique

ន

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyllpipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyI]pipéridine-4-hydroxamique 13
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 20
- Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-
 - (cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 30

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3{(R,S)-hydroxy-3{3- hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéndine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-bydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophenoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 12

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)thioéthyl]pipétidine-4-hydroxamique

20

(2,3,5-trifluoro-phényf)-prop-2-ynyl]pipétidine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yt)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5trifluorophenyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

220

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5rifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-

2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 50

Acide 4-(3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 52

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-38

trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5-Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique (cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 2
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 15
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 52
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
 - Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-
- (2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)-hydraxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

2

- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyt-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique (thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6rifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 13
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
 - Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6
 - trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 30

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3- méthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{34(3,4,5trifluoro-phényt)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4{34R,S}-hydroxy-343-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-14243,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6triflucrophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y))propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 15

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophenoxy)éthyflpipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

20

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophenyl)propyl]piperidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique 22

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-dimethylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

2

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluoroph&nylthio)&thyl]pip&ridine-4-hydroxamique 5

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[34(R,S)-hydroxy-34(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

20

Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

25

Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yllynopyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique 9

225

Acide 4-{3-(R_S)-hydroxy-3-{3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{2,4,6trifluorophényl)propyl} pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-tifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-tifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5
 - trifluorophenylthio/éthyllpipéridine-4-hydroxamique Acide -4-{3-(R,S)-hydroxy-3-{3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yllpropyl]-1-{2-(2,4,6-

10

- trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-13-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trilluorophéroxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- 15 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-tifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-tifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4(3-(R,S)-hydroxy-3-(3-filorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-
- 20 trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5- trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- 25 Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-tiluorophényithio)èthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(3-sminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-rifluorophénylthio)éthyl]pipéridine4-bydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-30 trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

226

Acide 4-{3-(R,S}-hydroxy-3-{3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-{2-{3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide -4-{3-(R,S)-bydroxy-3-(3-sminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-trillorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-bydroxamique
- 5 Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R.S)-bydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-tydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-10 trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophétyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3- (3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(24,6-trifluorophenylthio)ethyl]piperidine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R.S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - 20 (2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2- (3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2-4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- 25 Acide 44[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-hydroxy-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-
 - 30 (3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

227

Acide 4-{3-(R,S)-fittoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl pipéridine-4 hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4phénylbutyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{4-(2fluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{4-(3fluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 10
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-[3-(4fluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(4fluorophényl)butyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyt]-1-[3-(2,3difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 15
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin:4-y1)propy1]-1-[4-(2,3difluorophényl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,6-Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1}-1-{4-(2,6difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5difluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

difluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5
 - trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

228

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyyl]-1-[3-phénylthiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3fluorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[2-(4fluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(4-2
 - fluorophénytthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(2,3difluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{2-(2,6difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 15
- Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-14[24(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
 - 20
- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyqumolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5
 - trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-bydroxamique

229

Acide 4-{3-(R,S}-fluoro-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 443-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(2,3,5trifluoropháylamino)éthyl]pipéridine 4 hydroxamique Acide 4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{2-(2,4,6-tifluorophérylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(R,S}-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{13-{R,S}-fluoro-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-{2,6-10 difluorophénylthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yt)propyl]-1-{2-{2-chlorophérylthio}éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2-chlorophénylthio)propyl]pipéridino-4-hydroxamique

15 Acide 4-{3-(R,S)-fluore-3-(3-chlore-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{3-chlorephénylthio}étnylpipéridine-4-hydroxamique

Acide 4(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3-chlorophénylthio)propyl]pipétidine-4-hydroxamique

 $Acide\ 4-\{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-\{2-(4-yl)propyl]-1-\{2-(4-yl)propyl]-1-\{2-(4-yl)propyl]-1-\{3-(4-yl)propyl]-$

20 chlorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44/3-(R.S)-filuoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(4chlorophénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yt)propyt]-1-{2-(2-méthylphénylthio)éthylpipéridino-4-hydroxamique

25 Acide 4-(13-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2-méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-

méthylphénylthio)éthyllpipéridine-4-hydroxamique

Acide 44/3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3-30 méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

230

Acide -4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin -4-yl)propyl}-1-{2-(4-méthylphénylthio)éthyl]pipéndine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-[3-(4-méthylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

 Acide 4-{3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2trifluoromethylphenylthio)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-triflurométhylphénylthio)propyl]pipéridino-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3-tifluorométhylphénylthio)èthyl]pipéridine 4-hydroxamique

.01

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-tilluométhylphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[2-(4-trifluorométhylphénylthio)éthylpipéridine-4-hydroxamique

15 Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(4-trifluométhylphénylthio)propyyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-méthoxyphényltùo)éthy]pipéndine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2-

20. méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

. Acide 44(3-(R,S)-filuoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl}-1-{2-(3-méthoxyphénylthio)èthy]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine4-hydroxamique

25 Acide 4-{3-(R_sS)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(4-méthoxyphénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(4-méthoxyphénylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-

[cyclopentylméthy]]pipéridine-4-hydroxamique

30

231

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclobexyl)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-fitumo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-[3-(cyclopentylthio)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 443-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(cyclohexylthio)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

10

Acide 44[3-(R.S.)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-yl)thioethyl]pipéridin-4-hydroxamique

Acide 4-{13-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolim-4-yl)propyl]-1-{4-(thieir-2-yl)buy/]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(3-(thien-2-yl)thiopropyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{3-(thien-3-yl)propy]]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(thien-3-

20 yl)buyl]piperidine-4-bydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thian-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine 4-hydroxamique

yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-{4-{(1,3-thizzol-2-

30 yl)butyllpipéridine-4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

222

Acide 4-{3-(R,S)-fluono-3-(3-chlono-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(1,3-thizzol-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-ftworo-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-2-yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-i-[4-(pyridin-2-yl)butyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyridin-2-yl)thiopropyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-(3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyridin-3-

10 yl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy)}-1-{4-(pyridin-3-yl)buy/]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-fituro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-3-y)thioethyl]pipéridine-4-hydroxamique

15 Acide 4-{3-(Rs.S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-3-yl)thiopropyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(pyridin-4-yl)propyl}pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[4-(pyridin-4-

20 yl)butyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyridin-4-yl)thioéthy]]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-[3-(pyridin-4-y)thiopropy1]pipéridine-4-hydroxemique

25 Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl}-1-{3-(pyrazin-2-y)propyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-y1)propyl]-1-[4-(pyrazin-2-y1)buty]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(pyrazin -2-

30 yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(pyrazin-2yl)thiopropyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(4-fluorophényl)-prop-2-ynyllpipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4-difluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique

10

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(4-chloro-3-

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propy1]-1-{3-(3-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2-chloro-4fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 20

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-chloro-5fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl]-1-[3-(4-chloro-2fluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3-fluoro-4méthyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-bydroxamique 25

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-bisrifluorométhyl-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique

PCT/FR01/03559

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

234

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-3-yl)prop-2-ynyllpipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyy]-1-[3-(1,3-thiazol-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-4yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(1,3-thiazol-5yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(pyridin-2-yl)-

prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 2

Acide 44(34(R,S)-fluoro-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(pyridin-3-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44(34(R,S)-fluoro-34(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyll-1-{34(pyridin-4-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthol-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)&hyl]pip&idine 4-hydroxamique 12

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique Acide -4-[3-(R,S)- thoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique 20

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthòxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 20

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(pyridin-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique . 91
 - Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexyl)ethyl]piperidine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
 - Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-15
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,5-

trifluorophényl)propyl) pipéridine-4-hydroxamique

- difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 20
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 52
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy1}-1-{2-(pyridin-2
 - yl)thioéthyl]pipéridine 4-hydroxamique 8

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyy]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thien-2-yl)prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 'n

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-

(phényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique

2

Acide 44[34(R,S)- fluoro-34(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[34(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyJ-1-[2-(3,5diffuorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,5-

Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[24(2,3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

trifluorophénoxy)éthy]pipéridine-4-hydroxamique

ġ

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyllpipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yf)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 52

Acide 44[34(R,S)-fluoro-343-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)priopyl]-1-[24thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-

trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 93

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-

difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique ដ

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophenoxy)ethyl]piperidine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

15

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5triftuorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 2

Acide 4-[3-(R,S). fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S): fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro -3-(3-hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-

(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 8

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

238

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl -6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-fluorométhyl 4-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[34(2,3,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolim 4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide -4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5-

difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique ទ

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique 15

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-

yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 20 Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclobexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl -6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-. 08

trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5trifluorophérylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquirolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,5difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,3,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl-1-[2-(2,3,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique

2

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 12

Acide 44[34(R,S)-fluoro-34(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{34(2,3,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(thian-2-20

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)gropyl]-1-[2-(cyclohexyl)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(phényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,3,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 52

Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénylamino)éthy]]pipéridine-4-hydroxamique 30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,3,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-

(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique 9 Acide 44(34(R,S)- fluoro-34(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 15

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(3,4,5-

trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique 20

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- methyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5rifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2,4,6-

trifluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-hydroxamique 30

241

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4{3-(R,S)- fluoro-3-(3- méthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluoro-phényl}-prop-2-ynyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- métryl-6-métroxyquirolin 4-yl)propyl}-1-(3-(3,4,5- trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[3-(R,S). fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophétyl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-10 trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R.S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y1)propyl}-1-{2-(2,4,6trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquimolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5
 - trifluorophénylthio/éthyl]pipéndine-4-hydroxamique

 15 Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6
 - tifluorophdrylamino)ethyllpipedidine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-y)propyl]-1-{2-(3,4,5-tifluorophénylamino)éthy]]pipétidine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-
 - 20 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yllpropy)]-1-[2-(3,4,5-tithorophénoxy)éthyllpipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-(13-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-(2,4,6-trifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4 hydroxamique
- 25 Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-(3-(3,4,5-trifluoro-pharyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(2,4,6-trifluorophányl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolim-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-
 - 30 trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

242

Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-rifluorophénylthio)ethyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- dimétrylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- s Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-{2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophétylamino)éthy[]pipétidine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamiro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-influorophémoxy)éthy]pipéridine-4-hydroxamique

10

- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)&thyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- dimétrylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluoro-phétyl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- 15 Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- diméthylamino-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trilluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridins-4-hydroxamique
- Acide 4{3-(R,S). fluoro-3-(3- fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique
- Acide -4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- bydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-20 trifluorophényl)propyl] pipéridine -4-hydroxamique
- trifluorophényl)propyl] pipéndine-4-hydroxamique
 Acide -4 [3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6-

trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- bydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(3,4,5trifluoròphénylltio)éthyl]pipéridine-4 hydroxamique
- 25 Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[2-(2,4,6urilluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-filwoo-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-tifluorophenylamino)ethyl]piperidine-4-hydroxamique
- Acide +4(3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(2,4,6-30 trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyllpipéridine-4-hydroxamique

- Acide 4-{3-(R,S)- fluoro-3-(3- hydroxyméthyl-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl}-1-{3-(2,4,6 trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
 - Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{3-(2,4,6trifluorophényl)propyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique

01

Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-

- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5triffuorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 15

trifluorophénylthio)éthyljpipéridine-4-hydroxamique

- Acide 44(3-(R,S). fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-20
 - Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluorométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6-Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoromethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique 52
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- trifluorophényl)propyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-(3,4,5trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Acide -4{3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6rifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

- Acide -4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 44[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3- aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6trifluorophénoxy)éthy]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5trifluorophénoxy)éthy]]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,4,6trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-aminomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique
 - Acide 44(3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)propyl] pipéridine 4-hydroxamique
- Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{3-(3,4,5-trifluorophényl)propyl] pipéridine-4-hydroxamique

20

- Acide 4-[3-(R,S). fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylthio)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4-[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,4,6-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique 25
- Acide 44[3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinomethyl-6-methoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluorophénylamino)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique
- Acide 4{3-(R,S)-fluoro-3-(3-marpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-
 - (2,4,6-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-hydroxamique

245

Acide 4{3-(R,S)- fluoro-3-(3- morpholinométhyl-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{2-(3,4,5-trifluorophénoxy)éthyl]pipéridino-4-hydroxamique

Acide 4-{3-(R,S)-fluoro-3-(3- morpholinométryl-6-methoxyquinolin 4-y1)propyl}-1-{3-(2,4,6-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl|pipéxidine-4-hydroxamique Acide 4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-morpholinomethyl-6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]pipéridine-4-hydroxamique

Acide 4—[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[3-(2-fluorophényl)-allyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(3-fluorophényl)-allyl]
10 pipéridine 4-carboxylique

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[3-(4-fluorophényl)-allyl]pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(2,3-difluorophényl)-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

15 Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(2,4-difluorophényl)allyl]-pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(2,6-difluorophényl)- allyl}-pipéridine-4-carboxylique
Acide -4-[3-(3,5-difluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(3,5-difluorophényl)-

20 allyl]-pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-filuoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(3,4-difluorophényl)-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluorophényl)-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

25 Acide 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-{3-(2,3,4-trifluorophényl}-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin 4-yl)-propyl]-1-[3-(2,3,6-trifluorophényl)-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

Acide 4-{3-{3-fluoro-6-methoxy-quinolin-4-yl}-propyl}-1-{3-{2,4,5-trifluorophenyl}} allyl]-pipéridine-4-carboxylique

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

246

Acide -4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[3-(2,4,6-trifluorophényl)allyl]-pipéridine-4-carboxylique Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(3,4,5-trifluorophényl)-allyl]-pipéridine 4-carboxylique

S Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin 4-yl)-propyl]-1-[3-(3,5,6-trifluorophényl)-allyl]-pipéridine-4-carboxylique

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Exemple 1

Dichlorhydrate de l'acide-4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl|-1-[2

10 (thién-2-yl)thloéthylj-pipéridine-4-carboxylique.

Un mélange de 0,6 g de 4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 7,72 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 6N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 2 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélance réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une mélance réactionnel.

15 mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane - méthanol (90/10 en volumes). Le mélange est concentré à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,58 g de dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4-

20 carboxylique, sous forme d'une meringue de couleur beige fondant à 130°C en se décomposant. Spectre de R.M.N. ¹H (250 MHz, (CD₁),SO d6 à une température de 373K, δ en ppm): de 1,50 à 2,30 (mts : 8H en totalité); de 2,70 à 3,80 (mts : 10H en totalité); 3,99 (s : 3H); 7,09 (dd, J = 5 et 3,5 Hz : 1H); 7,29 (d large, J = 3,5 Hz : 1H); 7,40 (d,

25 J = 2,5 Hz: IH); 7,46 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: IH); 7,64 (d large, J = 5 Hz: IH); 7,99 (d, J = 9 Hz: IH); 8,67 (s: IH).

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-yl)thioéthyl]pipéridine 4-carboxylate de benzyle. Un mélange de 0,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-30 carboxylate de benzyle, 0,36 g de 2-(2-bromoéthylthio)thiophène et 0,22 g de carbonate de potassium dans 20 cm³ d'acétonitrile est chauffè pendant 16 heures à une

PCT/FR01/03559

247

température voisine de 80°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un résidu que l'on purifie par chromatographie, sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 28 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97,5/2,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm². Les fractions 15 à 20 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,67 g de 4-(3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur orange.

Spectre infra rouge (CCL,) 2955; 1727; 1622; 1503; 1229; 1117; 833 et 698 cm⁻¹.

2

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle.

dichlorométhane, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une butyloxycarbonyl}-pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 50 cm3 de température voisine de 20°C, 1,27 cm³ d'acide trifluoroacétique. Au bout de 30 minutes, on ajoute à nouveau 1,27 cm³ d'acide trifluoroacétique, puis une nouvelle fois 1,27 cm³ au bout de 30 minutes supplémentaires. La réaction est complétée par une dernière addition de 1,27 cm3 d'acide trifluoroacétique. Après une heure, le voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle et d'eau distillée, puis par 20 cm³ d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 % organique est concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de A une solution de 2,05 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1 (tertmélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température 20 cm³ d'eau. Après addition de 5 g de carbonate de potassium et agitation pendant 5 minutes, le mélange est décanté, la phase organique séparée, lavée par 2 fois 10 cm³ (en poids). Après séchage sur sulfate de magnésium, puis filtration, la solution 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque 15 20 25

hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-armoniaque à 32 % (89/10/1 en volumes), et en recueillant des fractions de 40 cm². Les fractions 14 à 23 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 1,36 g de 4-{13-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-pipéridine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'un solide de couleur beige fondant à 95°C.

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

070

Spectre infra rouge (KBr) 2960; 1721; 1621; 1503; 1232; 1115; 829 et 744 cm⁻¹.

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(*ten*-butyloxycarbonyl)pipéridine-4-carboxylate de benzyle. On refroidit à une température voisine de -30°C 1,98 g de 4-allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle et l'on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 11,32 cm³ d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans le tétrahydrofturanne. Après l'addition, la température du mélange est ramenée à environ 20°C. La solution obtenue est agitée pendant encore 4 heures, puis l'on ajoute 40 cm³ de dioxanne, 0,183 g de chlorure de palladium diphénylphosphino ferrocène, 2 g de 4-bronno-3-chloro-6-méthoxy quinoléine et 3,0 g de phosphate de potassium tribasique. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 60°C, le mélange réactionnel est réfroidi au voisinage de 20°C puis filtre. L'insoluble est lavé par 3 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle, puis le filtrat et les eaux de lavages sont réunis, agités avec 40 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 20 cm³ d'eau, puis par 40

d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 20 cm³ d'eau, puis par 40 cm³ d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10% (en poids), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 μ; diamètre 3,5 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane - méthanol (98,5/1,5 en volumes), et en recueillant des fractions de 35 cm³. Les fractions 22 à 29 sont réunies puis concentrées dans les conditions cidessus. On obtient 2,09 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(terrbutyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'une huile

Spectre infin rouge (CCL), 2930; 1728; 1695; 1622; 1503; 1230; 1172; 833 et 697

épaisse de couleur jaune.

25

4-Allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle.

A une solution de 20 g d'acide 4-allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridine4carboxylique dans 200 cm³ de diméthylformamide, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 15,4 g de carbonate de potassium, puis 10,6 cm³ de bromure de benzyle. Le mélange est agité pendant 16 heures à environ 20°C, puis filtré. L'insoluble est lavé par 2 fois 100 cm³ d'acétate

PCT/FR01/03559

549

d'éthyle. Le filtrat et les eaux de lavages sont réunis, additionnés de 250 cm³ d'eau, puis l'ensemble est extrait par 1 fois 500 cm³ et 1 fois 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 2 fois 125 cm³ d'une solution aqueuse à 10 % (en poids) de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie, sous une pression de 100 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 7 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (99/1 en

benzyle, sous forme d'un liquide de couleur jaune clair. Spectre infra rouge (CH,Cl,) : 2980 ; 1725 ; 1683 ; 1426 ; 1171 ; 1142 ; 974 et 924

On obtient 25 g de 4-allyl-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate de

concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C.

2

volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm3. Les fractions 6 à 16 sont réunies,

15 Acide 4-allyl-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylique.

A un mélange de 48,52 g de tert-butylate de potassium dans 350 cm³ de tétrahydrofuranne, refroidi à une température voisine de 0°C, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 4,44 cm³ d'eau, puis 30,62 g de 4-allyl-1-(terrbutyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle préalablement solubilisés dans de 20°C, le mélange est agité pendant 24 heures à cette température. On ajoute 300 cm3 d'eau glacée au mélange réactionnel, puis le mélange est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu aqueux est est acidifiée à un pH voisin de 34 par addition d'environ 215 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux, puis extraite par 3 fois 300 cm3 d'éther diéthylique. Les extraits éthérés sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés à sec sous pression reduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient 26,1 g d'acide 4-allyl-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un 150 cm3 de tétrahydrofuranne. Après avoir laissé revenir la température au voisinage extrait par 300 cm³ d'éther diéthylique. Après un repos de 16 heures, la phase aqueuse solide de couleur blanc cassé. 20 25 30

Spectre de masse : IE m/z=269 M' m/z=168 (M-C,H,O₂)* $m/z=124(m/z=168\cdot CO_2)^* /z=57 \qquad C_4H_5^* \text{ pic de base}$

Allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

250

A 150 cm³ de tétrahydrofuranne refroidis à une température voisine de -70°C, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 70 cm³ d'une solution de butyllithium dans l'hexane (de concentration 2,5 M), puis 50 cm³ de tétrahydrofuranne et 23 cm³ de diisopropylamine préalablement solubilisés dans 300 cm³ de tétrahydrofuranne.

- Après une nouvelle addition de 50 cm³ de tétrahydrofturanne, le mélange est agité pendant 15 minutes à environ -70°C, puis on ajoute 45,15 g de 1-(terbutydrofturanne, et enfin 50 cm³ de ce même solvant. Après 1 heure d'agitation du mélange à une température voisine de -70°C, on ajoute 16,7 cm³ de bromure d'allyle préalablement solubilisés dans 150 cm³ de tétrahydrofturanne, puis le mélange est ramené aux environs de 20°C, agité pendant 17 heures. Le mélange est verse sur 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis extrait par environ 2 litres d'acétate d'éthyle. Les extraits réunis sont séchés sur sulfate de sodium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C.
- 15. On obttent une nuite que I on purnhe par caromatographie, sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (diamètre 12 cm; hauteur 50 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane méthanol (99,5/0,5 en volumes), et en recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions 20 à 84 sont réunies, concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 27,85 g de 4-allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Spectre de masse : IE m/z=297 M' m/z=240 (M · C₄H₃)* m/z=196(m/z=240 · CO₃)* m/z=168 (m/z=240 · CO₂Et)* m/z=124 (m/z=168 · CO₃*m/z=57 C₄H₃*pic de base

25 1-(tert-Butyloxycarbonyl)isonipécotate d'éthyle

A une solution de 100 g d'isonipécotate d'éthyle dans 1500 cm² de dichlorométhane refroidie à une température voisine de 5°C, on ajoute en 1 heure, sous agitation et sous atmosphère inerte, 88,3 cm² de triéthylamine, puis dans le même temps 166,6 g de di-terr-butyl dicarbonate préalablement solubilisés dans 300 cm³ de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures en laissant revenir la température au voisinage de 20°C. Après une addition complémentaire de 41,6 g de di-terr-butyl dicarbonate dissous dans 70 cm³ de dichlorométhane, le mélange réactionnel est agité pendant 3 jours à environ 20°C, puis lavé par 2 fois 600 m³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de

PCT/FR01/03559

251

sodium, filtré, concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 171 g de 1-{terr-butyloxycarbonyl}isonipécotate d'éthyle, sous forme d'une huile de couleur brune.

Spectre de masse: DCI /z=275 MNH, pic de base m/z=258 MH

Le 2-(2-bromoéthylsulfanyl)thiophène peut être préparé selon SADYKHOV, K.I.; ALIEV, S.M et SEIDOV, M.M. Khim. Geteroisikl. Soedin, <u>3</u>, 344-5 (1975).

4-Bromo-3-chloro-6-méthoxy quinoléine

Un mélange de 20 g de 3-chloro-4-hydroxy-6-méthoxy quinoléine dans 1000 cm³ d'acétonitrile additionnés de 80,8 g de dibromure de triphénylphosphine est agité

- pendant 2 heures 30 minutes à une température voisine de 85°C. La solution obtenue est refroidie au voisinage de 20°C, puis agitée pendant 16 heures à cette même température. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu d'évaporation est repris par 200 cm³ d'une solution equeuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 200 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 200 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite encore 1 fois à l'acétate d'éthyle, puis les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un produit que l'on purifie par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (diamètre 7,5 cm; masse de silice 700 g), en éluant par un mélange de cyclohexane - acétate d'éthyle (70/30 en volumes). On recueille les fractions correspondant au produit attendu. Celles-ci sont réunies puis concentrées dans les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 20,7 g.de 4-bromo-3-chloro-6méthoxy quinolèine, sous forme d'un solide blanc fondant à 108°C. 10 15 20
- 25 Spectre de masse: IE m/z=271 M⁺ pic de base m/z=256 (M-CH₃)⁺ m/z=228 (m/z=256 CO)⁺ m/z=149 (m/z=228-Br)⁺ m/z=14(m/z=149 Cl)⁺

3-Chloro-4-hydroxy-6-méthoxy quinoléine.

A un mélange de 17 g de 4-hydroxy-6-méthoxy quinotéine dans 700 cm³ d'acide 30 acétique on ajoute à une température voisine de 20°C, et sous agitation, 14,26 g de N-chlorosuccinimide, puis on chauffe le mélange à une température comprise entre 50

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

252

et 70°C pendant 4 heures. La solution obtenue est ensuite refroidie aux environs de 20°C, puis concentrée à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu solide est repris par 250 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est agité pendant 1 heure. L'insoluble est filtré, lavé par 3 fois 250 cm³ d'eau. Les cristaux obtenus sont séchés sous pression réduite (10 Pa) pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. On obtient 20 g de 3-chloro-4-hydroxy-6-méthoxy quinoléine, sous forme d'un solide de couleur jaune.

Spectre de masse : IE m/z=209 M' pic de base m/z=194 (M - CH m/z=166 (m/z=194 - CO)*.

4-Hydroxy-6-méthoxy quinoléine

2

Une suspension de 53,5 g d'acide 4-hydroxy-6-méthoxy quinoléine-3-carboxylique dans 1000 cm² de diphényle éther est chauffée sous agitation à une température comprise entre 250 et 260°C pendant 2 heures 45 minutes. Le mélange réactionnel est refroidi aux environs de 20°C. Après 16 heures d'agitation à cette température, le mélange est versé sous agitation sur 1 litre de pentane, puis filtré. Le gâteau obtenu est lavé par 3 fois 100 cm³ de pentane, puis 3 fois 100 cm³ de pentane, puis 3 fois 100 cm³ d'éther disopropylique. On obtient, après séchage à l'air, 37 g de 4-hydroxy-6-méthoxy quinoléine, sous forme d'un solide de couleur beige.

20 Spectre de masse : DCI m/z=176 MH⁺ pic de base

L'acide 4-bydroxy-6-méthoxy quinoléine-3-carboxylique peut être préparé selon B.R. BAKER et RAY R. BRAMHALL, J. Med. Chem. <u>15</u>, 230 (1972).

Exemple 2

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)

25 éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,7 g de 4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy) éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 10 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5M est agité pendant 5 heures à une température voisine de 100°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec 30 sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel

PCT/FR01/03559

253

de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 2,5 cm; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane - méthanol - ammoniaque à 28 % (89/10/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm². On recueille les fractions 16 à 25. Celles-ci sont réunies puis concentrées dans les conditions ci-dessus. Le résidu d'évaporation obtenu est trituré dans 10 cm² d'éther diisopropylique. Le produit enstallisé résultant est filtré, lavé par 2 fois 5 cm³ du même solvant, séché à l'air. On obtient 0,37 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy quinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant à 204°C.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): de 1,20 à 2,15 (mt: 10H); 2,62 (t, J = 5,5 Hz: 2H); de 2,65 à 2,80 (mt: 2H); 3,18 (mt: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,08 (t, J = 5,5 Hz: 2H); de 6,60 à 6,85 (mt: 3H); 7,38 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,46 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H);

2

4-[3-(3.5-difluor-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3.5-difluorophénoxy)éthyl]plpéridinc-4-carboxylate de benzyle

- 40-63 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange de difluorobenzène (à 90 % de pureté), 0,5 g de carbonate de potassium dans 45 cm³ d'acétonitrile est chauffée à une température voisine de 80°C pendant 16 heures, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, l'insoluble lavé par de l'acétonitrile. Le filtrat et les eaux de lavage sont réunis, concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie dichlorométhane - méthanol (97/3 en volumes), et en recueillant des fractions de 40 cm³. On recueille les fractions 18 à 23. Celles-ci sont réunies puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,56 g de 4-[3-Une suspension composée de 1,36 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle, 0,95 g de 1-(2-bromoéthoxy)-3,5quinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]pipéridine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'une huile orangée. (3-chloro-6-méthoxy 12 2 25
- 30 Spectre infra rouge (CH,Cl₂): 2955; 1723; 1622; 1599; 1229; 1153; 1116 et 843 cm⁻¹.

Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle a été préparé dans l'exemple 1.

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

254

Exemple 3

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(2-cyclohexyléthyl)pipéridine-4-carboxylique Un mélange de 0,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-cyclohexyléthyl)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 9,6 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5M est chauffé à une température voisine de 100°C, sous agitation pendant 5 heures. La solution obtenue est concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation obtenu est trituré dans l'éther diisopropylique. Le produit cristallisé résultant est filtré, lavé par le même solvant, séché à l'étuve à une température voisine de 60°C, sous pression réduite (10 Pa). On obtient un solide que l'on purifie par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 2,5 cm; hauteur 40 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane méthanol - ammoniaque à 32 % (89/10/I en volumes), et en recueillant des fractions de 25 cm². Les fractions 16 à 25 sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un produit cristallisé que l'on l'ordina de 10°C.

15 de 25 cm². Les fractions 16 à 25 sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient un produit cristallisé que l'on agite dans 5 cm² d'éther diisopropylique. Le produit obtenu est filtré, lavé par le même solvant, séché à l'air. On obtient 0,33 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-cyclohexyléthyl)-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant à 234°C.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, CD₃OD d4, δ en ppm): de 0,95 à 2,20 - 2,42 - de 2,90 à 3,15 et de 3,30 à 3,50 (respectivement mt , d large J = 13,5 Hz , mt et mt : 29H catolalite); 4,11 (δ : 3H); 7,52 (mt : 2H); 8,02 (δ large, δ = 9 Hz : 1H); 8,68 (δ : 1H)

25 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi]-1-(2-cyclohexyléthyi)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle A une solution de 1,36 g de 4{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyllpipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 50 cm³ d'acétonitrile, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 0,56 cm³ de bromure de 2-cyclohexyléthyle et 0,5 g de carbonate de potassium. La suspension obtenue est chauffée aux environs de 80°C pendant 16 heures, puis après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le

PCT/FR01/03559

255

résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 45 cm), en élusnt par un mélange de dichlorométhane - méthanol (97/3 en volumes), et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 22 à 30 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,33 g de 4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(2-cyclohexyléthyl)-pipéridine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'une huile de couleur orangée.

Spectre infra rouge (CCl₄): 2925; 1727; 1622; 1503; 1230; 1116; 833 et 697 cm⁻¹.

2

Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-y])propyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle a été préparé dans l'exemple 1.

Exemple 4

Dichlorhydrate de l'acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-15 phénylpropyl)-pipéridine-4-carboxylique On chauffe à une température voisine de 100°C, sous agitation, pendant 5 heures, 0,5 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)- pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 8 cm² d'acide chlorhydrique 5 M. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation obtenu est repris dans 6 cm³ d'un mélange de dichlorométhane - méthanol (90/10 en volumes), puis le mélange est de nouveau concentré à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient une meringue que l'on triture dans 5 cm³ d'éther

diisopropylique. Le produit cristallisé formé est filtré, lavé par 3 fois 5 cm³ du même 25 solvant, séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa), à une température voisine de 50°C. On obtient 0,46 g de dichlorhydrate de l'acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)-pipéridine-4-carboxylique, sous \, forme d'un solide de couleur beige.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm) : de 1,40 à 2,25 et de 2,50 a 3,60 (mts : 20H en totalité) ; 3,96 (s : 3H) ; de 7,10 à 7,45 (mt : 5H) ; 7,39 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,47 (d4, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,98 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (s : 1H) ;

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

25.6

4-{3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-(3-phénylpropyl)-plpéridine-4carboxylate de benzyle Un mélange composé de 1,36 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridine-4-carboxylate de benzyle, 0,55 cm³ de 1-bromo-3-phénylpropane, 0,5 g de
carbonate de potassium dans 45 cm³ d'acétonitrile est chauffé sous agitation et sous
atmosphère inerte pendant 16 heures à une température voisine de 80°C. Après
refroidissement, le mélange réactionnel est filtré puis l'insoluble lavé par de
l'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une
température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par
chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de
silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un

mélange de dichlorométhane - méthanol (97/3 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 21 à 25 sont réunies, puis concentrées comme ci-dessus. On obtient 1 21 g de 4-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl}propyl}-1-{3-phénylpropyl}-pipéridine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur orangée.

Spectre infra rouge (CH,Cl₂): 2948; 2812; 1722; 1622; 1504; 1229; 1118; 1029 et 834 cm⁻¹. Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle a été préparé dans l'exemple 1.

Exemple 5

20

Trichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylique Un mélange de 0,4 g de 4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 7 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5 M est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 4 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans 10 cm² d'un mélange de température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris dans 10 cm² d'un mélange de

dichlorométhano-méthanol (90/10 en volumes). Le mélange est concentré à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,45 g de trichlorhydrate de l'acide-4-[3-(3-

PCT/FR01/03559

257

chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'une meringue fondant à 132°C en se décomposant.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 1,59 (mt: 2H); de 1,65 å 1,95 (mt: 4H); 2,20 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 2,86 (mt: 2H); de 3,10 å 3,65 (mt: 8H); 3,99 (s: 3H); 7,19 (dd large, J = 7,5 et 4,5 Hz: 1H); de 7,35 å 7,50 (mt: 2H); 7,50 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,71 (t dédoublé, J = 7,5 et 1,5 Hz: 1H); 8,01 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,48 (d large, J = 4,5 Hz: 1H); 8,74 (s: 1H); 10,70 (mf: 1H).

s

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-pyridin-2-yl)thloéthyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle 10 Le 4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-1-[2-(2-pyridin-2-yl)thioéthy]]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle est préparé par analogie avec la méthode décrite à l'exemple 1 à partir de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propy]]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

Spectre infra rouge (CCl₄): 2955; 1726; 1622; 1580; 1503; 1414; 1229; 1125; 1030 et 833 cm⁻¹.

Chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolln-4-yl)propyl]-pipéridine-4carboxylate d'éthyle Un mélange de 2,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(terbutyloxy carbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 40 cm³ de dioxanne 20 additionnés de 14 cm³ de dioxanne chlorhydrique 4 N est agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. La suspension obtenue est diluée par addition de

100 cm³ d'éther diéthylique, agitée à environ 20°C pendant 1 heure, puis filtrée. Le gâteau est lavé par 2 fois 40 cm³ d'éther diéthylique, puis séché au dessicateur sous

pression réduite (5 kPa). On obtient 1,9 g de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-25 méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un solide blanc.

Spectre infra rouge (KBr): 2965; 2474; 1720; 1620; 1584; 1416; 1241; 1119; 1019; 872 et 743 cm⁻¹.

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(terr-butyloxycarbonyl)30 pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

258

A une solution de 2,96 g de 4-allyl-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 30 cm³ de tétrahydrofuranne, agitée à une température voisine de -10°C sous atmosphère inerte, on ajoute 30 cm³ d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans le tétrahydrofuranne, en maintenant la température audessous de 0°C. Après l'addition, la température du mélange est ramenée à environ 20°C, puis le mélange est agité pendant encore 4 heures. On ajoute 3,1 g de 4-bromo-3-chloro-6-méthoxy quinoléine, puis 50 cm³ de dioxanne, 6,4 g de phosphate de

- 3-chloro-6-méthoxy quinoléine, puis 50 cm³ de dioxanne, 6,4 g de phosphate de potassium tribasique et 0,22 g de chlorure de palladium diphénylphosphino ferrocène. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 50°C pendant 16 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange est filtré, puis le gâteau est lavé par 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé par 100 cm³ d'eau, puis 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite (5 kPa), à une température voisine de 40°C. On obtient une huile brune que l'on purifie par chromatographie, sous une pression de 50 kPa d'azote, sur
- brune que l'on purifie par chromatographie, sous une pression de 50 kPa d'azote, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 4,5 cm; hauteur 42 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane acétate d'éthyle (80/20 en volumes). On recueille les fractions contenant le produit attendu. Celles-ci sont réunies, puis concentrées sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 2,62 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(terrbutyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile de

Spectre infra rouge: (CH,Cl,): 1720; 1682; 1622; 1504; 1423; 1367; 1229; 1174;1027 et 834 cm⁻¹.

couleur jaune.

25 Le 4-allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 1

Exemple 6

Sel de sodium de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-1-heptyl-pipéridine-4-carboxylique

30 Un mélange de 0,48 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptyl-pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 7 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5 M est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 6 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est

259

agité pendant 24 heures puis évaporé sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60µ; diamètre 2,5 cm, hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane - méthanol - ammoniaque (84/15/1 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 19 à 24 sont réunies puis concentrées comme précédemment. Le solide obtenue est agité dans 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtre, lavé par 3 fois 5 cm³ d'éther diisopropylique. On obtient 0,35 g de sel de sodium de l'acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-heptyl-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide fondant à 223°C.

s

2

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, \Box en ppm) : 0,87 (t, J = 7 Hz : 3H); de 1,10 å 1,45 (mt : 12H); de 1,45 å 1,70 (mt : 4H); de 1,85 å 2,05 (mt : 2H); 1,97 (d large, J = 10,5 Hz : 2H); 2,17 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); de 2,45 å 2,60 (mt : 2H); 3,15 (mt : 2H); 7,40 (mt : 1H); 7,44 (d4, J = 9 et 3 Hz : 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,66 (s : 1H).

4-{3-(3-Chioro-6-méthoxyquinolin-4-yf)propyl|-1-heptyl-pipéridine-4carboxylate de benzyle

15

A une solution de 0,61 cm³ de 1-iodoheptane dans 45 cm³ d'acétonitrile on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 1,36 g de 4-[3-d3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle et 0,5 g de carbonate de potassium. Après chauffâge pendant 18 heures à une température voisine de 80°C, on ajoute 1,17 cm³ de 1-iodoheptane supplémentaire. Après chauffâge pendant 40 heures à une température voisine de 80°C le mélange réactionnel est refroidi à environ 20°C, filtré, concentré sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 μ; diamètre 3,5 cm; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de

dichlorométhane - méthanol (95/05 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm². Les fractions 18 à 26 sont réunies puis concentrées comme précédemment.

30 On obtient 0,36 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-heptylpipéridine-4-carboxylate de benzyle.

Spectre infra rouge (CH₂Cl₂): 2957; 2931; 1722; 1622; 1504; 1229; 1159; 1118;

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

260

4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle a été préparé comme décrit dans l'exemple 1.

xemple 7

Dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-5 (cyclopentylthio)éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,55 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 8 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 6 N est chauffè à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, pendant 5 heures. Après 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C la solution obtenue est concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation obtenue est repris dans 10 cm³ d'un mélange de dichlorométhane - méthanol (90/10 en volumes), puis concentré dans les mêmes conditions que précédemment. On obtient 0,59 g du dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'une meringue

Spectre RMN: 1 H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 1 en ppm): de 1,30 à 2,10 (mt: 14H); 2,15 (d large, J=13,5 Hz: 2H); de 2,65 à 3,00 (mt: 4H); de 3,05 à 3,40 (mt: 5H); 3,46 (d large, J=12 Hz: 2H); 3,97 (s: 3H); 7,42 (d, J=2,5 Hz: 1H); 7,48 (d4, J=9 et 2,5 Hz: 1H); 7,99 (d, J=9 Hz: 1H); 8,72 (s: 1H); de 10,55 à 10,90 (mf: 1H).

20

fondant à 129°C en se ramollissant.

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-plpéridine-4-carboxylate d'éthyle

A une solution de 0,607 g de (2 chloroéthylthio)cyclopentane dans 50 cm³ d'acétonitrile on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 1,2 g de 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle et 0,51 g de carbonate de potassium et 0,61 g d'iodure de potassium. Après chauffâge pendant 20 heures à une température voisine de 80°C, le mélange réactionnel est refinidi à environ 20°C, filtré, concentré sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de

gel de silice (granulométrie 40-60 µ; diamètre 3,5 cm), en éluant par un mélange de

261

35 cm³. Les fractions 25 à 31 sont réunies puis concentrées comme précédemment.

On obtient 0,9 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

Spectre infra rouge (CCL): 958; 1726; 1622; 1503; 1229; 1117; 1030 et 833 cm⁻¹.

Le 4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé comme décrit dans l'exemple 5.

Exemple 8

Acide 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yi)propyi]-1-[2-(2-thién-2-y)thioéthyi]-pipéridine-4-scétique

En opérant de manière analogue aux exemples précédents, on prépare l'acide 4-{3-43-chlor-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(2-thién-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-4-acétique.

Spectre de R.M.N. 1 H (300 MHz, (CD₃),SO d6, \Box en ppm) : de 1,30 à 1,70 (mt : 8H) ; 2,14 (s : 2H) ; 2,33 (mt : 4H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 2H) ; 2,92 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,13 (mt : 2H) ; 3,96 (s : 3H) ; 7,05 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,18 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H) ; 7,39 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,44 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,60 (dd, J =

Exemple 9

5,5 et 1 Hz: 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (8: 1H).

{4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]-

0 pipéridine-4-yl}méthanol

En opérant de manière analogue aux exemples précédents, on prépare le {4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(cyclopentylthio)éthyl}-pipéridine-4-yl}méthanol.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, \Box en ppm): de 1,15 à 1,75 (mt: 14H); 1,95 (mt: 2H); de 2,20 à 2,40 (mt: 4H); 2,44 (mt: 2H); 2,57 (mt: 2H); de 3,05 à 3,25 (mt: 5H); 3,97 (s: 3H); 4,38 (t, 1 = 5,5 Hz: 1H); 7,38 (d, 1 = 3 Hz: 1H); 7,45 (dd, 1 = 9 et 3 Hz: 1H); 7,96 (d, 1 = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H).

'n

Exemple 10

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

262

4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[(3-phénylpropyl)-pipéridine-4yl] méthanol En opérant de manière analogue aux exemples précédents, on prépare le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[(3-phénylpropyl)-pipéridine-4-yl]

méthanol.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, Cl en ppm): 1,59 (mt: 2H); de 1,65 a 1,95 (mt: 4H); 2,20 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 2,86 (mt: 2H); de 3,10 à 3,65 (mt: 8H); 3,99 (s: 3H); 7,19 (dd large, J = 7,5 et 4,5 Hz: 1H); de 7,35 à 7,50 (mt: 2H); 7,50 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,71 (t dédoublé, J = 7,5 et 1,5 Hz: 1H); 8,01 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,48 (d large, J = 4,5 Hz: 1H); 8,74 (s: 1H); 10,70 (mf: 1H).

Exemple 11

2

Acide-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thlén-2-yl)thioéthyl]-pipéridin-4-carboxylique Un mélange de 0,4 g de 4-{3-{3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl}-propyl}-1-{2-{thién-2-yl}-thioéthyl}-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 5 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5 N et 3 cm² de dioxanne est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le mélange est filtré puis chromatographié, sous pression atmosphèrie 40°C. Le mélange est filtré puis chromatographié, sous pression atmosphérine, sur une colonne de sel de silice (araunlométrie 40-63 u.:

25 (thién-2-yl)-thioéthyl}-pipéridin-4-carboxylique, sous forme d'un solide cristallin blanc fondant à 180°C.

Spectre de R.M.N. 1 H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 1,31 (t très large, J=13 Hz: 2H); de 1,50 à 1,70 (mt: 4H); de 1,85 à 2,05 (mt: 4H); 2,45 (t large, J=7 Hz: 2H); 2,60 (d large, J=11 Hz: 2H); 2,91 (t large, J=7 Hz: 2H); 3,04 (t très large, J=6 Hz: 2H); 3,96 (t très large, J=6 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); 7,04 (dd, J=5 et 3,5 Hz: 1H); 7,17 (dd, J=3,5 et 1

9

63

Hz: iH); 7,35 (d, J = 2,5 Hz: iH); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: iH); 7,60 (dd, J = 5 et 1 Hz: iH); 7,97 (d, J = 9 Hz: iH); 8,70 (s large: iH).

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)-propyl]-1-[2-(thlén-2-yl)thloéthyl]pipéridin-4-carboxylate d'éthyle

Un melange de 0,8 g de 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl}-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle, 0,6 g de 2-{2-bromoéthylthio)-thiophène et 1,5 g de carbonate de potassium dans 10 cm³ d'acétonitrile est chauffè pendant 18 heures à une température voisine de 80°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est

concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par du dichlorométhane et de l'eau. La phase organique est lavée avec de l'eau et une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfaite de magnésium, filtrée, concentrée à sec dans les conditions ci-dessus. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 3 cm; masse 50 g), en éluant par un mélange de d'acétate d'éthyle-éther de pétrole (40-65°C) (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm². Les fractions 3 à 5 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,7 g de 4-[3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl]propyl]-pipéridin-4-carboxylate

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, 8 en ppm): 0,99 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,34 (t très large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,65 (mt: 4H); de 1,85 à 2,00 (mt: 4H); 2,44 (t large, J = 7 Hz: 2H); 2,59 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 2,89 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,03 (t très large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,94 (s: 3H); 3,96 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,02 (dd, J = 5 et 3,5 Hz: 1H); 7,16 (dd, J = 3,5 et 1 Hz: 1H); 7,32 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,38 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,58 (dd, J = 5 et 1 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,69 (s large: 1H).

d'éthyle, sous forme d'une huile épaisse incolore.

20

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle

A une solution de 0,5 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(terr-30 butyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 5°C, 2 cm³ d'acide trifluoroacétique. Après 45 minutes, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

264

résidu est repris avec de l'éther diéthylique et avec une solution de bicarbonate de potassium saturée puis une solution de carbonate de potassium saturée. La phase organique est lavée avec 2 fois 5 cm³ d'eau, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,26 g de 4-{3- (3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yi}-propyl]-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile épaisse

'n

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂), SO d6, δ en ppm): 1,02 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,28 (mt: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); 1,90 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 2,46 (t large, J = 12 Hz: 2H); 2,79 (d mt, J = 12 Hz: 2H); 3,06 (t large, J = 6 Hz: 2H); 3,95 (s: 3H); 3,98 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,35 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 1 Hz: 1H).

4-{3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl|-1-(*tert*-butyloxycarbonyl)pipéridin-4-carboxylate d'éthyle

on refroidit à une température voisine de -30°C 1,4 g de 4-allyl-1-(terrbutyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle et l'on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 11 cm² d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo-[3,3,1]-nonane dans le tétrahydrofurane. Après l'addition, la température du mélange est ramende à environ 20°C. La solution obtenue est agitée pendant encore 4 heures, puis l'on ajoute, 0,09 g de chlorure de palladium diphénylphosphino ferrocène, 1,4 g de 4-iodo-3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine et 2,5 g de phosphate de potassium tribasique. Après 16 heures d'agitation à une température voisine de 60°C, le mélange réactionnel est refroidi au voisinage de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle et de

l'eau, décanté, seché sur sulfate de magnésium, filtré, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie, sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200µ; diamètre 4,5 cm; masse 125 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle (98/2 en volumes), et en recueillant des fractions

de dichlorométhane-acétate d'éthyle (98/2 en volumes), et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 98 à 170 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 1,5 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-{terr-butyloxycarbonyl}-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile épaisse de couleur brune.

2H); 2,81 (mt: 2H); 3,05 (t large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,69 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 3,95 (s:3H); 4,00 (g, J = 7 Hz:2H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz:1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 1,02 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,30 (mt: 2H); 1,39 (s: 9H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); 1,92 (d large, J = 13,5 Hz: Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 1 Hz: 1H).

4-Iodo-3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine

température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 200 cm³ d'un à 95 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une On refroidit à une température voisine de -75°C 1,8 cm³ de diisopropylamine dans 80 cm3 de tétrahydrofurane et l'on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 7,7 cm³ d'une solution 1,6 M de buthyllithium dans l'hexane. Après une agitation de 20 minutes à une température voisine de -75°C on ajoute une solution de 2,2 g de 3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine dans 20 cm³ de tétrahydrofurane. La solution obtenue est agitée pendant encore 4 heures, puis l'on ajoute une solution de 3,3 g d'iode bisublimé dans 10 cm3 de tétrahydrofurane. Après 2 heures d'agitation à une mélange tétrahydrofurane-eau 90/10 puis 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium et 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange est lavé avec 3 fois 80 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium séché sur du sustate de magnésium, filtré, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 5 cm; hauteur 35 cm), en éluant avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle 90/10. Les fractions 66 température voisine de 40°C. On obtient 0,9 g de 4-iodo-3-fluoro-6-méthoxyquinoléine sous forme d'un solide crême 2

15

20

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃), SO d6, δ en ppm): 4,00 (s: 3H); 7,31 (d, J= 2,5 Hz: 1H); 7,47 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,01 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,64 (s: 25

3-Fluoro-6-méthoxy-quinoléine

Un mélange de 1,35 g de 4-chloro-3-sluoro-6-méthoxy-quinoléine, 1,1 cm³ de une température voisine de 20°C sous pression de 2 bars d'hydrogène pendant triéthylamine et 100 mg de palladium sur charbon dans 23 cm3 de méthanol est agité à 18 heures. Le mélange réactionnel est filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par 9

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

997

chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; diamètre 3 cm; masse 40 g), en éluant par dichlorométhane-acétate d'éthyle (95/5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions de ci-dessus. On obtient 1 g de 3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 3,92 (s: 3H); 7,40 (mt: 2H); 8,07 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,04 (dd, J = 10 et 3 Hz: 1H); 8,77 (d, J = 3 Hz: 1H).

4-Chloro-3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine

50 cm3 de tétrahydrofurane et l'on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 4-chloro-6-méthoxy-quinoléine dans 20 cm³ de tétrahydrofurane. La solution obtenue N-fluorobenzène sulfonimide dans 10 cm3 de tétrahydrofurane. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est hydrolysé voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression On refroidit à une température voisine de -75°C 1,3 cm³ de diisopropylamine dans 5,8 cm3 d'une solution 1,6 M de buthyllithium dans l'hexane. Après une agitation de 20 minutes à une température voisine de -75°C on ajoute une solution de 1,2 g de est agitée pendant encore 4 heures, puis l'on ajoute une solution de 2,9 g de par 200 cm3 d'un mélange tétrahydrofurane-cau 90/10 puis 100 cm3 d'une solution saturée de chlorure de sodium et 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Le mélange est lavé avec 3 fois 80 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium séché sur du sulfate de magnésium, filtré, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 4 cm; masse 100 g), en éluant avec du dichlorométhane. Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de 4-chloro-3-fluoro-6-méthoxyquinoléine. 10 15 20 25

J=2,5 Hz: 1H); 7,52 (dd, J=9 et 2,5 Hz: 1H); 8,07 (d, J=9 Hz: 1H); 8,91 (d, J= Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 4,01 (s: 3H); 7,43 (d. 1 Hz : 1H).

4-Chloro-6-méthoxy-quinoléine 8

Un mélange de 12 g de 4-hydroxy-6-méthoxy-quinoléine dans 50 cm³ d'oxychlorure

PCT/FR01/03559

267

atmosphère inerte pendant 2 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C puis hydrolysé avec de la glace puis amené à pH = 10 à l'aide d'une solution de soude 5 N. Le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle, séché sur du sulfate de magnésium, filtré, concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié, sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (85/15 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec selon les

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm): 3,958 (s: 3H); 7,45 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,53 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,76 (d, J = 4,5 Hz: 1H); 8,04 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,04 (d, J = 4,5 Hz: 1H).

conditions ci-dessus. On obtient 12 g 4-chloro-6-méthoxy-quinoléine sous forme d'un

solide blanc fondant à 82°C.

ព

15 La 4-allyl-1-(terz-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 1.

La 4-hydroxy-6-méthoxy-quinoléine a été préparé comme décrit dans l'exemple 1.

Exemple 12

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl}-propy]]-1-[2-(3,5-difluoro-6-

20 phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxyllque

Un mélange de 0,4 g de 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propy]-1-{2-(3,5-difluoro-6-phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 6 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5 N et 10 cm³ de dioxanne est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié, à pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 1,5 cm; masse 50 g), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm². Les fractions 10 à 15 sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions de ci-dessus. On obtient 0,2 g d'acide 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

268

yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-6-phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant à 175°C. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, & en ppm): 1,33 (t très large, J = 13 Hz: 2H); de 1,50 à 1,70 (mt: 4H); 1,95 (d large, J = 13 Hz: 2H); 2,05 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); 2,60 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,69 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 3,04 (mt: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,06 (t, J = 6 Hz: 2H); de 6,65 à 6,85 (mt: 3H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,39 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,69 (s large: 1H).

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-6-phénoxy)éthyl]-pípéridin-4-carboxylate d'éthyle

chauffé pendant 18 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle et de carboxylate d'éthyle, 0,3 g de 1-(2-bromoéthoxy)-3,5-diflurobenzène, 0,18 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 10 cm3 d'acétonitrile est atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une l'eau. La phase organique est lavée avec de l'eau et une solution saturée de chlorure Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4de sodium, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, concentrée à sec dans les conditions ci-dessus. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 1,5 cm; masse 35 g), en éluant par du dichlorométhane. Les fractions 7 à 11 sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions de ci-dessus. On obtient 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-6-phénoxy)-éthyl]pipéridin-4-carboxylate d'éthyle sous forme d'une huile épaisse incolore. 2 13 20

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂)₂SO d6, δ en ppm): 1,00 (t, J = 7 Hz: 3H);
1,38 (t très large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H);
2,60 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,69 (d très large, J = 12 Hz: 2H); 3,05 (t très large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,95 (s: 3H); 3,98 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,06 (t, J = 6 Hz: 2H); de 6,65 à 6,85 (mt: 3H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (s large: 1H).

Le 4-allyl-1-(terr-butyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 1.

PCT/FR01/03559

269

Le 1-(2-bromoéthoxy)-3,5-difluorobenzène peut être obtenu par application de la méthode décrite dans l'exemple 16.

Exemple 13

Dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyi]-1-[2-5 (2,3,5-trifluoro-6-phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique

Un mélange de 1 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-tifluoro-6-phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle dans 50 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation pendant 20 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le métange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine

réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris avec 50 cm³ d'acétone, filtré, lavé avec 3 fois 15 cm² puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,88 g, dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-6-phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-

15 carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à 170°C.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃), SO d6, δ en ppm) : de 1,45 à 2,30 (mt : 8H) ; de 2,85 à 3,70 (mt : 8H) ; 3,97 (s : 3H) ; 4,50 (mt : 2H) ; 7,15 (mt : 2H) ; 7,40 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,46 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,69 (s : 1H) ; 10,07 (mf : 1H) ; de 12,50 à 13,10 (mf étalé : 1H).

20 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-6-phénoxy)éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle

Un mélange de 1,4 g de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle, 0,9 g de 1-(2-bromoethoxy)-2,3,5trifluorobenzène, 0,6 g d'iodure de potassium et 2 g de carbonate de potassium dans
100 cm² d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de
75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une
température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 3 fois 30 cm²
d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une
température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous
pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ;
diamètre 3 cm; hauteur : 27 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

270

des fractions de 50 cm³. Les fractions 9 à 23 sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient 1,27 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-6-phénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle sous forme d'une huile épaisse jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂)₂SO d6, δ en ppm): de 1,30 à 1,60 (mt : 4H);
1,72 (mt : 2H); de 1,95 à 2,15 (mt : 4H); 2,64 (t, J = 5,5 Hz : 2H); 2,71 (dmf, J = 12 Hz : 2H); 3,13 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,93 (s : 3H); 4,16 (t, J = 5,5 Hz : 2H);
5,04 (s : 2H); de 6,95 à 7,15 (mt : 2H); de 7,20 à 7,30 (mt : 5H); 7,34 (d, J = 3 Hz : 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,67 (s : 1H).

10 Chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle

Un mélange de 17,4 g de 1-tert-butyloxycarbonyl-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin 4-carboxylate de benzyle dans 75 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N en solution dans le dioxanne et 200 cm³ de dioxanne est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures. On ajoute au mélange réactionnel 200 cm³ d'éther diéthylique. On filtre le précipité formé pour obtenir 14,26 g de chlorhydrate de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle.

Spectre de R.M.N. 1 H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 1,49 (mt: 2H); de 1,65 å 1,85 (mt: 4H); 2,11 (dmf, J = 14 Hz: 2H); 2,78 (mt: 2H); de 3,10 å 3,25 (mt: 2H); 3,20 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); 5,99 (s: 2H); 7,28 (mt: 5H); 7,43 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,53 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 8,06 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,80 (s: 1H); de 9,05 å 9,30 (mf: 2H).

20

1-(2-Bromoéthoxy)-2,3,5-trifluorobenzène

Un mélange de 11,4 g de 2,3,5 trifluorophénol, 40,5 cm³ de dibronno-1,2-éthane et 15,3 g de carbonate de potassium dans 200 cm³ d'acétonitrile est chauffè pendant 18 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 4 fois 50 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduit (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu sec sous pression réduit (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu

30 est repris par 150 cm³ d'éther de pétrole (40-65°C), filtré, lavé par 3 fois 30 cm³ d'éther de pétrole (40-65°C). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par

271

chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 5 cm; hauteur : 33 cm), en éluant par de l'éther de pétrole (40-65°C) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 28 à 63 sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient 16,15 g de 1-(2-bromoétboxy)-2,3,5-trifluorobenzène sous forme d'une huile épaisse incolore.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm) : 3,83 (t large, J = 5,5 Hz : 2H) ; 4,45 (t large, J = 5,5 Hz : 2H) ; de 7,00 à 7,15 (mt : 2H).

Le 4-allyi-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate de benzyle a été préparé dans l'exemple 1.

10 Exemple 14

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquínolin-4-yf)-propyl]-1-[2-(2,\$-difluoro-6-phénylthio)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique

Un mélange de 1,3 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-6-pipéridin-4-carboxylate de benzyle dans 15 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5 N et 15 cm³ de dioxanne est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est évapore sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris avec 4 fois du toluène en évaporant entre chaque lavage. L'huile obtenue est reprise par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volumes), décantée, lavée avec de l'eau puis laissée cristalliser pendant 20 heures. Le solide obtenu est filtré puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,6 g d'acide-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-6-phénylthio)-éthyl]-pipéridin 4-carboxylique sous forme d'un solide cristallin blanc fondant à 205°C.

20

25

15

Spectre de R.M.N.¹H (400 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 1,39 (mf: 2H); 1,55 (mt: 2H); 1,70 (mt: 2H); de 1,90 à 2,20 (mt: 4H); de 2,40 à 2,85 (mf étalé: 4H); de 3,05 à 3,25 (mt: 2H); 3,17 (t large, J=7,5 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); 7,07 (mt: 1H); 7,26 (mt: 1H); 7,33 (mt: 1H); 7,38 (J=2,5 Hz: 1H); 7,46 (d4, J=9 et 2,5 Hz:

30 IH); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H); de 12,00 à 12,50 (mf: 1H).

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

272

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-6-phénylthio)éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle Un mélange de 1,4 g de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle, 0,9 g de 1-(2-bromo-éthylthio)-2,5-difluorobenzène, 0,6 g d'iodure de potassium et 2 g de carbonate de potassium dans 100 cm³ d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par de

10 l'eau, extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution de chlorure de sodium saturée, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec comme ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 2,5 cm; masse: 50 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de dichlorométhane (05/95 en volulmes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 21 à 100 sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient 1,35 g de 4{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl}-propyl}-1-{2-(2,5-difloro-6-phénylthio)-éthyl}-pipétidin-4-carboxylate de benzyle sous forme d'un solide blanc fondant à 95°C.

20 Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): de 1,30 å 1,60 (mt : 4H);
1,71 (mt : 2H); de 1,85 å 2,05 (mt : 4H); de 2,40 å 2,60 (mt : 2H); 2,66 (dmf, J = 12
Hz : 2H); de 3,05 å 3,20 (mt : 2H); 3,11 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); 3,92 (s : 3H);
5,03 (s : 2H); 7,04 (mt : 1H); de 7,15 å 7,35 (mt : 7H); 7,35 (d, J = 3 Hz : 1H); 7,44
(dd, J = 9 et 3 Hz : 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,66 (s : 1H).

25 1-(2-Bromo-éthylthlo)-2,5-difluorobenzène

Un mélange de 5,8 g de S-(2,5)-difluoro-phényl-diméthyl-thio-carbamate dans 80 cm² d'une solution d'hydroxyde de potassium à 10 % dans le méthanol est chauffé pendant 1 heure à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le 30 mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par de l'eau, extrait par de l'éther diéthylique puis acidifé avec 40 cm³ d'acide chlorhydrique 5N. La phase

aqueuse est extraite par 2 fois 30 cm3 d'éther diéthylique. Les phases organiques sont

273

réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filurées puis concentrées à sec comme ci-dessus. Le résidu obtenu est repris par 30 cm³ de 1,2 dibromoéthane et 0,5 g d'aliquat 336 puis on coule 20 cm³ d'une solution froide de soude. La solution obtenue est agitée pendant encore 18 heures à une température voisine de 20°C puis lavé par 2 fois 15 cm² d'eau. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées à sec comme ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 2,5 cm; masse: 75 g), en

éluant par de l'éther de pétrole et en recueillant des fractions de 50 cm3. Les fractions

10

de 4,4 g de 1-(2-bromo-éthylthio)-2,5-difluorobenzène sous forme d'une huile fluide

4 à 13 sont réunies puis concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm) : 3,50 (mt : 2H) ; 3,66 (mt: 2H) ; 7,15 (mt : 1H) ; 7,32 (t dédoublé, J = 9 et 4,5 Hz : 1H) ; 7,42 (ddd, J = 9 - 6,5 et 3 Hz : 1H).

S-(2,5)-Diffuoro-phénylthiocarbamate de diméthyle

2 g de O-(2,5)-difluoro-phénylthiocarbamate de diméthyle sont chauffès à une température voisine de 235°C pendant 40 minutes. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; diamètre 3 cm; masse: 25 g), en éluant par un mélange d'éther de pétrole et de dichlorométhane (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm². Les fractions 6 à 11 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,25 g de S-2,5)-difluoro-phénylthiocarbamate de diméthyle sous forme d'un solide blanc

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 2,96 (mf: 3H); 3,08 (mf: 3H); de 7,35 å 7,50 (mt: 3H).

fondant à 96°C.

O-(2,5)-Diffuoro-phénylthiocarbamate de diméthyle

30 A une solution de 7,5 g de 2,5-difluorophénol dans 120 cm³ de diméthylformamide on ajoute sous agitation 14,1 g de chlonure de diméthyl-thiocarbamate et 13 g de 1,4-diaza-(2,2,2)-tricyclo octane. Après 1 heure d'agitation à une température voisine

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

274

de 20°C le mélange réactionnel est repris par 1 dm³ d'eau et 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré à sec, extrait par 400 cm³ d'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice

chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; diamètre 10 cm; masse: 400 g), en éluant par un mélange d'éther de pétrole et de dichlorométhane (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 12,4 g de O-(2,5)-Difluorophénylthiocarbamate de diméthyle sous forme d'un solide fondant à 62°C.

Spectre de R.M.N. 1 H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm) : 3,35 (s : 3H) ; 3,40 (s : 3H); de 7,15 à 7,30 (mt : 2H) ; 7,42 (t dédoublé, J = 9,5 et 5,5 Hz : 1H).

Le chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle a été préparé dans l'exemple 13.

15 Exemple 15

Dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyi]-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique Un mélange de 1 g de 4-[3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'acétone puis agité pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. Le mélange est filtré, lavé avec 3 fois 15 cm³ d'acétone puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,86 g de dichlorhydrate d'acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-{2-(2,6-difluorophénoxy)-

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 1,59 (mt: 2H); 1,75 (mt: 2H); 1,82 (t très large, J = 14 Hz: 2H); 2,22 (d large, J = 14 Hz: 2H); 2,98 (mt: 2H); 1,82 (t très large, J = 14 Hz: 2H); 2,29 (mt: 2H); 2,29 (mt:

thyl]-pipéridin-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à 218°C.

2H); 3,22 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); de 3,45 à 3,70 (mt: 4H); 3,98 (s: 3H); 4,51 (t,

PCT/FR01/03559

J = 5 Hz: 2H); de 7,15 à 7,25 (mt: 3H); 7,42 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,48 (dd, J = 9 et 3 Hz:1H); 7,99 (d, J = 9 Hz:1H); 8,72 (s:1H); 10,66 (mf:1H).

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle

propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle, 0,82 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,6difluorobenzène, 0,6 g d'iodure de potassium et 2 g de carbonate de potassium dans 100 cm³ d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur: 27 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 3 fois 30 cm³ Un mélange de 1,4 g de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-2

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm) : de 1,25 à 1,55 (mt : 4H) ; 1,70 (mt: 2H); de 1,90 & 2,10 (mt: 4H); 2,59 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,66 (dmf, J = 12 Hz: 2H; 3,13 (t large, J = 7.5 Hz: 2H); 3,93 (s: 3H); 4,14 (t, J = 6 Hz: 2H); 5,03 (s: 2H); de 7,05 à 7,20 (mt: 3H); 7,35 (mt: 5H); 7,35 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,46 (dd, yl)-propyl]-1-[2-(2,6-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de J = 9 et 3 Hz : 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,67 (s : 1H). sous forme d'une huile épaisse jaune.

2

des fractions de 50 cm³. Les fractions 7 à 17 sont réunies puis concentrées à sec selon

12

les conditions ci-dessus. On obtient 1,65 g de 4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-

1-(2-Bromo-éthoxy)-2,6-difluorobenzène

Un mélange de 10 g de 2,6-difluorophénol, 40,5 cm3 de dibromo-1,2-éthane et 15,3 g de carbonate de potassium dans 300 cm³ d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 3 fois 30 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression 200 cm³ d'éther de pétrole (40-65°C), filtré, lavé par 3 fois 30 cm³ d'éther de pétrole (40-65°C). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous 25 30

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

diamètre 7 cm; hauteur: 28 cm), en éluant par de l'éther de pétrole (40-65°C) et en recueillant des fractions de 100 cm3. Les fractions 22 à 58 sont réunies puis pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient 14,5 g de 1-(2-bromoéthoxy)-2,6-difluorobenzène sous forme d'une huile épaisse incolore.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 3,76 (t large, J = 6 Hz: 2H); 4,42 (t large, J = 6 Hz: 2H); de 7,10 à 7,25 (mt: 3H). Le chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4carboxylate de benzyle a été préparé dans l'exemple 13.

Exemple 16 10

Dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique

distuorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle dans 50 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'acétone puis Un mélange de 1 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le agité pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. Le mélange est filtré, lavé

15

avec 3 fois 15 cm3 d'acétone puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,8 g de dichlorhydrate d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]pipéridin-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à 180°C. 20

2H); 1,84 (t trés large, J = 14 Hz : 2H); 2,19 (d large, J = 14 Hz : 2H); 2,95 (mt : 2H); 6,84 (mt: 1H); 7,22 (ddd, J = 9 - 7 et 3 Hz: 1H); 7,30 (ddd, J = 10,5 - 9 et 4,5 2H); 3,22 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,53 (mt: 4H); 3,98 (s: 3H); 4,52 (t, J = 5 Hz: Hz: 1H); 7,42 (d, J=2,5 Hz: 1H); 7,49 (dd, J=9 et 2,5 Hz: 1H); 8,00 (d, Spectre de R.M.N.¹H (400 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 1,58 (mt: 2H); 1,72 (mt: J = 9 Hz: 1H); 8,74 (s: 1H); 10,97 (mf: 1H). 22

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle 30

pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; 100 cm³ d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous diamètre 2,4 cm; hauteur: 26 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 30 cm3. Les fractions 7 à 14 sont réunies puis concentrées à sec dans yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle, 0,82 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,5difluorobenzène, 0,6 g d'iodure de potassium et 2 g de carbonate de potassium dans 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 3 fois 30 cm³ les conditions de ci-dessus. On obtient 1,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-Un melange de 1,4 g de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-

S

2

1,73 (mt: 2H); de 1,95 à 2,15 (mt: 4H); 2,63 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 2,72 (dmf, J = 12 Hz: 2H); 3,14 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,92 (s: 3H); 4,12 (t, J = 5,5Hz: 2H); 5,04 Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD,),SO d6, 8 en ppm) : de 1,35 à 1,60 (mt : 4H); (s:2H); 6,75 (t détriplé, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,13 (ddd, J = 10,5 - 7,5 et 3 Hz: 1H); de 7,20 à 7,30 (mt : 6H) ; 7,34 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,45 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,67 (s: 1H). 15 20

sous forme d'une huile épaisse jaune.

1-(2-Bromo-éthoxy)-2,5-difluorobenzène

une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après 150 cm³ d'éther de pétrole (40-65°C), filtré, lavé par 3 fois 30 cm³ d'éther de pétrole pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; Un mélange de 10 g de 2,5-difluorophénol, 40,5 cm³ de dibromo-1,2-éthane et 15,3 g de carbonate de potassium dans 200 cm³ d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 4 fois 50 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par (40-65°C). Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous diamètre 7 cm; hauteur: 49 cm), en éluant par de l'éther de pétrole (40-65°C) et en recueillant des fractions de 100 cm3. Les fractions 29 à 88 sont réunies puis

25

30

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 13,5 g de 1-(2-bromoethoxy)-2,5-difluorobenzène sous forme d'une huile fluide incolore. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃), SO d6, δ en ppm): 3,85 (t large, J = 6 Hz: 2H); 4,44 (t large, J = 6 Hz: 2H); 6,82 (mt: 1H); 7,18 (ddd, J = 9 - 7 et 3 Hz: 1H);

7,29 (ddd, J = 11 - 9 et 5 Hz: 1H).

Le chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4 carboxylate de benzyle a éte préparé dans l'exemple 13.

Dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-

(2,3-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylique 10

agitation et sous atmosphère inerte pendant 20 heures. Après refroidissement à chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C, sous environ 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'acétone lavé avec 3 fois 15 cm3 d'acétone puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,9 g de dichlorhydrate difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle dans 50 cm³ d'acide puis agité pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. Le mélange est filtré, Un mélange de 1 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3-difluorophénoxy)-15 20

1,73 (mt: 2H); 1,81 (t trés large, J = 14 Hz: 2H); 2,20 (d large, J = 14 Hz: 2H); Spectre de R.M.N. 1H (400 MHz, (CD₃), SO d6, 8 en ppm) : de 1,45 à 1,65 (mt : 2H); éthyl]-pipéridin-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à 259°C.

2,97 (mt : 2H); 3,22 (t large, J = 7,5 Hz : 2H); de 3,45 à 3,60 (mt : 4H); 3,98 (s : 3H); 4,54 (t, J = 5 Hz : 2H); 7,09 (mt : 2H); 7,20 (mt : 1H); 7,42 (d, J = 2,5 Hz : 25

1H); 7,48 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,72 (s: 1H); 10,70 (mf: 1H); de 12,40 à 13,30 (mf étalé: 1H).

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl|-1-{2-(2,3-difluorophénoxy)éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle

PCT/FR01/03559

température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; difluorobenzène, 0,6 g d'iodure de potassium et 2 g de carbonate de potassium dans 100 cm³ d'acétonitrile est chauffé pendant 18 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une diamètre 2,7 cm; hauteur: 32 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant Un mélange de 1,4 g de chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle, 0,82 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,3température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 3 fois 30 cm³

'n

des fractions de 30 cm³. Les fractions 7 à 21 sont réunies puis concentrées à sec dans

10

yl)-propyl]-1-[2-(2,3-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridin-4-carboxylate de benzyle

sous forme d'une huile épaisse janne.

les conditions de ci-dessus. On obtient 1,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-

Hz: 2H); 3,13 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,93 (s: 3H); 4,15 (t, J = 6 Hz: 2H); 5,04 Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD,),SO d6, 8 en ppm) : de 1,35 à 1,55 (mt : 4H) ; 1,72 (mt: 2H); de 1,95 à 2,15 (mt: 4H); 2,64 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,72 (dmf, J = 12 (s: 2H); de 6,90 à 7,20 (mts : 3H); 7,25 (mt : 5H); 7,35 (d, J = 3 Hz : 1H); 7,46 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H). 13

1-(2-Bromo-éthoxy)-2,3-difluorobenzène 20

Un melange de 10 g de 2,3-distuorophénol, 40,5 cm³ de dibromo-1,2-éthane et 15,3 g réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 4 à 10 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous diamètre 5 cm; hauteur: 30 cm), en éluant par de l'éther de pétrole (40-65°C) et en de carbonate de potassium dans 200 cm³ d'acétonitrile est chauffé pendant 48 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré, lavé avec 6 fois 30 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 7 cm; hauteur: 42 cm), en éluant par un mélange pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; recueillant des fractions de 100 cm3. Les fractions 34 à 82 sont réunies puis

52

3

25

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

280

concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient 13,6 g de 1-(2-bromoéthoxy)-2,3-difluorobenzène sous forme d'une huile fluide incolore. Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 3,85 (t large, J = 6 Hz: 2H); 4,44 (t large, J = 6 Hz: 2H); 6,82 (mt: 1H); 7,18 (ddd, J = 9 - 7 et 3 Hz: 1H); 7,29 (ddd, J = 11 - 9 et 5 Hz: 1H).

Le chlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4 carboxylate de benzyle a éte préparé dans l'exemple 13.

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-thiazol-2-thioéthyl)pipéridin-4-carboxylique. 10

atmosphère inerte pendant 6 heures. Après refroidissement et 16 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous repris par 10 cm³ de dichlorométhane à 10 % de méthanol puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (89/10/1 en volumes). Les Le résidu obtenu est repris par 5 cm³ d'éther isopropylique, filtré et séché au 2-thioéthyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 6 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation et sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est silice (granulométrie 40-60 µ; diamètre 2,5 cm; hauteur: 30 cm), en éluant par un fractions 18 à 41 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,24 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-thiazol-2-Un mélange de 0,3 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-thiazol-15 20

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD₃), SO d6, 8 en ppm): 1,34 (mt: 2H); 1,55 (mt: (dmf, J = 12 Hz: 2H); 3,17 (t large, J = 6 Hz: 2H); de 3,20 à 3,50 (mt: 2H); 3,96 2H); 1,69 (mt: 2H); de 1,85 à 2,15 (mt: 4H); 2,59 (t large, J = 7 Hz: 2H); 2,67 thioéthyl)-pipéridin-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant 200°C.

(s:3H); 7,38 (s large:1H); 7,45 (dd large, J = 9 et 2,5 Hz:1H); 7,63 (d, J = 3 Hz: 9

PCT/FR01/03559

281

IH); 7,71 (d, J = 3 Hz : 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,68 (s : 1H); de 11,90 à 12,55 (mf très étalé : 1H).

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-thlazol-2-thloéthyl)pipéridin-4-carboxylate d'éthyle

mélange réactionnel est refroidi à environ 20°C, filtré, concentré à sec sous pression chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de chloroéthyl]-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 50 cm³ d'acétonitrile on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 0,28 g de 2 mercaptothiazole et 0,33 g de carbonate de potassium et 0,39 g d'iodure de potassium. Après chauffage pendant 20 heures à une température voisine de 80°C, le réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par silice (granulométrie 40-60 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 35 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm². Les fractions contenant le produit sont réunies puis purifié par silice (granulométrie 40-60 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 30 cm), en éluant par un mélange de acétate d'éthyle-cyclohexane (75/25 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 23 à 40 sont réunies puis concentrées à sec comme A une solution de 0,9 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-'n 2 13

Spectre RAM: ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, d en ppm): 1,05 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,38 (mt: 2H); 1,52 (mt: 2H); 1,68 (mt: 2H); de 1,90 à 2,05 (mt: 4H); 2,59 (t, J = 7 Hz: 2H); 2,68 (d large, J = 12 Hz: 2H); 3,17 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); de 3,25 à 3,40 (mt: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,00 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,38 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,46 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,63 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,76 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H).

52

précédemment. On obtient 0,75 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-

8

1-(2-thiazol-2-thioéthyl)pipéridin-4-carboxylate d'éthyle.

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-chloroéthyl]pipéridin-4carboxylate d'éthyle 30 A une solution de 1,8 g de 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-hydroxyéthyl]pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 40 cm3 de dichlorométhane, on ajoute sous agitation, à une température voisine de 20°C, 1,21 cm3 de chlorure de

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

282

thionyle. Après 48 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est repris par 50 cm3 d'eau et 50 cm3 d'acétate d'éthyle sous vive agitation à une température voisine de 20°C puis on ajoute 10 g de carbonate de potassium. La phase organique est lavée par 25 cm3 d'eau puis par 25 cm3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés, concentrés sous pression réduire (1 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient 1,8 g de 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-chloro-éthyl] pipéridin-4-carboxylate d'éthyle.

10 Spectre infra rouge (CCL₄): 2957; 1726; 1622; 1503; 1230; 1116; 1029 et 833 cm⁻¹

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-hydroxyéthyl]pipéridin-4carboxylate d'éthyle A une solution de 1,17 cm3 de 2 iodoéthanol dans 80 cm3 d'acétonitrile, on ajoute à une température voisine de 20°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, 3,9 g de 4-{3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]pipéridin-4-carboxylate d'éthyle et 2,07 g de carbonate de poitassium. Après chauffage pendant 23 heures à une température voisine de 80°C, on ajoute 1,17 cm3 de 2 iodoéthanol supplémentaire. Après chauffage pendant 40 heures à une température voisine de 80°C le mélange réactionnel est refroidi à environ 20°C, filtré, concentré sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µ; diamètre 4 cm; hauteur 60 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-armoniaque (89/10/1 en volumes) et en recueillant des

fractions de 50 cm3. Les fractions 14 à 17 sont réunies puis concentrées comme précédemment. On obtient 1,9 g de 4-[3-(3-Chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-hydroxyéthy]]pipéridin-4-carboxylate d'éthyle.

Spectre infra-rouge (CCL,) : 2439 ; 2952 ; 1726 ; 1622 ; 1503 ; 1230 ; 1116 ; 1029 et 833 cm²-

30

283

Exemple 19

Dichlorbydrate de 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yi)-propyi]-1-[2-cyclopentylthio-éthyl)-piperidin-4-yi] méthanol

Un mélange de 0,6 g Dichlorhydrate de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-piperidin-4-yl} méthanol, 0,24 g de 1-bromo-2-(cyclopentylthio)-éthyle, 0,22 g d'iodure de potassium et 0,9 g de carbonate de potassium dans 25 cm² d'acétonitrile est chauffé sous agitation pendant 20 heures à une température voisine de 75°C. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 20 cm² d'eau puis extrait température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 20 cm² d'eau puis extrait

température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 20 cm³ d'eau puis extrait par 3 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à sec comme ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur : 18 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis concentrées à à sec dans les conditions ci-dessus. Le résidu obtenu est repris dans 5 cm³ d'acétone puis acidifié avec 3 cm3 d'une solution d'acide chlorhydrique N dans l'éther diéthylique. La suspension obtenue est diluée avec 20 cm3 d'ether diéthylique, agitée à une température voisine de 20°C pendant 3 heures, filtrée, lavée par de l'éther diéthylique puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de dichlorhydrate de 4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[2-cyclopentylthio-éthyl}-piperidin-4-yl]méthanol 10 15 20

25 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂)₃SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d4 à une température de 373K , 6 en ppm) : de 1,20 à 2,15 (mt : 16H) ; 2,93 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; de 3,10 à 3,30 (mt : 7H) ; 3,33 (s large : 2H) ; 3,91 (s : 3H) ; 5,49 (mt : 1H) ; 7,41 (d4, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,60 (s : 1H) .

sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 120°C.

30 Dichlorhydrate de {4-{3-{3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yf}-3-{R,S}-hydroxy-propy|-piperidin-4-yf}-méthanol

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

707

Un mélange de 1,5 g de 4-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-pipéridin-1-carboxylate de tert-butyle dans 6,5 cm³ d'acide chlorhydrique 5 N en solution dans le dioxanne et 30 cm³ de dioxanne est agité à une température voisine de 20°C pendant 17 heures. On ajoute au mélange réactionnel 100 cm³ d'éther diéthylique. On filtre le précipité formé pour obtenir 1,24 g de dichlorhydrate de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-

'n

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): de 1,20 å 2,10 (mt: 8H); de 2,85 å 3,10 (mt: 4H); 3,26 (a large: 2H); 3,91 (s: 3H); 5,45 (mt: 1H); 7,47 (d4, 10 J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,98 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,23 (d, J = 3 Hz: 1H); de 8,60 å 8,80 (mf: 2H); 8,69 (s: 1H).

(R,S)-hydroxy-propyl]-piperidin-4-yl}méthanol sous forme d'un solide jaune pâle.

4-(terr-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin 4yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-pipéridin-1-carboxylate de *ter*r-butyle Une solution de 5,26 g de 4-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl) 4-(3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-1-carboxylate de tert-butyle dans 300 cm³ de diméthylsulfoxyde et de 75 cm³ de tert-butanol est agité sous atmosphère saturée en oxygène à une température voisine de 20°C. Après 5 minutes une solution de 2,1 g de tert-butylate de potassium dans 30 cm³ de tert-butanol est ajoutée au mélange réactionnel. Après 1 heure et demie de barbotage d'oxygène le mélange réactionnel cest versé délicatement sur un mélange de 300 g de glace, 300 cm³ d'eau et 1,1 cm³ d'acide acétique. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 300 cm³ d'eau, séchées sur du sulfate de magnésium puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par

chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 4 cm; hauteur: 27 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 3,4 g de 4-(terr-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-[3-(3-chloro-6-30 méthoxy-quinolin-4-yl)-3-hydroxy-propyl]-pipéridin-1-carboxylate de terr-butyle sous forme d'une meringue blanche.

Spectre de masse : El m/z=578 M*

m/z=521 $C_{20}H_{34}CIN_2O_5Si^{\dagger}$

z=465 CzHwCIN₂O₅Si⁺

285

m/z=421 C₂₁H₃CIN₂O₃Si' pic de base m/z=57 C₄H₃' DCI m/z=579 MH' m/z=523 C₂H₄CIN₂O₃Si'

4-(terr-Butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4yl)-propyl]-pipéridin-1 carboxylate de terr-butyle

Un mélange de 0,45 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-4-hydroxyméthyl-piperidin-1-carboxylate de *tert*-butyle, 0,3 g de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyl, 0,17 cm² de triéthylamine et 0,04 g de diméthyl-amino-pyridine dans 20 cm² de dichlorométhane est agité sous atmosphère inerte à une température

- dans 20 cm³ de dichlorométhane est agité sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C. Après 18 heures d'agitation on ajoute 0,3 g de chlorure de terrbutyldiméthylsilyl, 0,04 g de diméthyl-amino-pyridine et 0,2 cm³ de triéthylamine. Le mélange réactionnel est repris par 20 cm³ d'eau. La phase aqueuse est extraite avoc 2 fois 20 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 2 fois 300 cm³ d'une solution saturés de chlorure de sodium, séchées sur du sulfate de magnésium puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 2,5 cm; hauteur : 15 cm), en èluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle
 - 2,5 cm; hauteur: 15 cm), en èluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,48 g de 4-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxyméthyl)-4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-1-carboxylate de terr-butyle sous forme d'une laque incolore.
- Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₂)₃SO d6, δ en ppm): -0,04 (s: 6H); 0,76 (s: 9H); 1,29 (mt: 4H); 1,39 (s: 9H); 1,58 (mt: 4H); 3,19 (mt: 2H); de 3,20 à 3,45 (mt: 6H); 3,95 (s: 3H); 7,41 (d, J= 3 Hz: 1H); 7,45 (dd, J= 9 et 3 Hz: 1H); 7,95 (d, J= 9 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H).

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl] 4-hydroxyméthyl-piperidin-1carboxylate de *terr-*butyle

30 A une solution de 12,3 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(terrbutyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 250 cm² de tétrahydrofurane on ajoute par petites portions sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de -20°C 1,05 g d'hydrure d'aluminium et de lithium. Après

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

286

2 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel à une température voisine de -20°C 0,5 g d'hydrure d'aluminium et de lithium. Après 1 heure et demie le mélange réactionnel est refroidi à 0°C puis est hydrolysé par une addition successive de 1,8 cm² d'eau, 1,3 cm² de soude 5N et 5.7 cm² d'eau, Anrès 30 minites d'aritation à une température voisine de 20°C le

5,7 cm³ d'eau. Après 30 minutes d'agitation à une température voisine de 20°C le mélange réactionnel est filtré puis lavé avec 400 cm³ d'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé avec 200 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 10,9 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-4-hydroxyméthyl-pipéridin-1-carboxylate de terr-butyle.

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, δ en ppm): 1,23 (mt: 2H); 1,32 (mt: 2H); 1,39 (s: 9H); 1,58 (mt: 4H); de 3,10 à 3,40 (mt: 6H); 3,22 (d, J = 5 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,50 (t, J = 5 Hz: 1H); 7,40 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,45 (d4, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H).

15 Le 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl}-1-(terr-butyloxycarbonyl)pipéridin-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 5.

Exemple 20

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridin-4-carboxylique

- Un mélange de 0,5 g de 4-[3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridin-4-carboxylate de méthyle dans 8 cm² d'acide chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C, sous agitation pendant 6 heures. Après 18 heures d'agitation à une température voisine 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une
- 25 température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris avec 10 cm³ de dichlorométhane, filtré. Le filtrat est concentré à sec comme ci-dessus, repris dans de l'éther diisopropylique puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 60 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-30 cm.; hauteur: 40 cm), en éluant par un mélance de
- 30 45; diamètre 2,5 cm; hauteur: 40 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (83/15/2). Les fractions 13 à 20 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions de ci-dessus. On obtient 0,24 g d'acide

4-[(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-(3-phényl-propyl)pipéridin-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant à 240°C. Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm) : de 1,20 à 2,35 et de 2,40 à 2,70 (mts: 18H en totalité); 3,94 (s large: 3H); 6,36 (2 mts, J_{HF} = 48 Hz: 1H); de 7,10 à 7,35 (mt: 5H); 7,52 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,57 (s large: 1H); 8,02 (d large, J = 9 Hz: 1H); 8,75 (s large: 1H).

ທ

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-(3-phénylpropyl)-pipéridin-4-carboxylate de méthyle

2

3 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97/3). Les fractions 15 à 21 sont hydroxy-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridin-4-carboxylate de méthyle dans 40 cm³ de dichlorométhane on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de -15°C 0,31 cm³ de trifluorure de diéthylaminosulfure. Après réactionnel 0,31 cm³ de trifluorure de diéthylaminosulfure puis 20 cm³ d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite avec 20 cm³ saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium puis concentré à sec purifié par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur: 35 cm), en éluant réunies puis concentrées à sec selon les conditions ci-dessus. On obtient 0,5 g de 4-[3-A une solution de 0,66 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S) (3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-(3-phényl-propyl)pipéridin-4-carboxylate de méthyle sous forme d'une huile brune.

15

50

2,80 (mts: 18H en totalité); 3,54 (s: 3H); 3,93 (s: 3H); 6,36 (ddd, $J_{HT} = 48 - 8,5$ et 4,5 Hz: 1H); 7,19 (mt: 3H); 7,29 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 7,52 (mt: 2H); 8,04 (d, Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): de 1,30 à 2,35 et de 2,50 à J = 9 Hz : 1 H; 8,75 (s large : 1 H). 25

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-(3-phényl-

propyl)-pipéridin-4-carboxylate de méthyle 30

propyl}-pipéridin-4-carboxylate de méthyle, 0,58 g de 1-bromo-3-phénylpropane et Un mélange de 1 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

22 heures à une température voisine de 75°C, sous agitation et sous atmosphère réactionnel est filtré, lavé avec de l'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous par du dichlorométhane-méthanol (95/05). Les fractions 21 à 48 sont réunies puis inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifiée par chromatographie sous une pression d'azote de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur 40 cm), en éluant 0,53 g de carbonate de potassium dans 50 cm³ d'acétonitrile est chauffé pendant concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,7 g 4-[3-(3-chloro-6méthoxy-quinolin-4-yl}-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridin-4-

Spectre de R.M.N. 1H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm) : de 1,20 à 2,35 et de 2,45 à carboxylate de méthyle.

2

4 Hz: 1H); de 7,20 à 7,25 (mt: 3H); 7,27 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 7,44 (dd, J = 9 2,75 (mts: 18H en totalité); 3,48 (s: 3H); 3,88 (s: 3H); 5,40 (mt: 1H); 6,07 (d, J = et 3 Hz: 1H); 9,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,14 (d, J = 3 Hz: 1H); 8,66 (s: 1H). 15 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-pipéridin-4carboxylate de méthyle a éte préparé dans l'exemple 49.

Exemple 21

On prépare le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylamino)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle, sous forme d'huile jaune. 20

1,74 (mt: 2H); de 1,95 à 2,10 (mt: 4H); 2,40 (t, J = 7 Hz: 2H); de 2,60 à 2,75 (mt: Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm) : de 1,35 à 1,60 (mt : 4H); 2H); 3,07 (mt: 2H); 3,15 (t large, J=7,5 Hz: 2H); 3,94 (s: 3H); 5,05 (s: 2H); 6,05 (t large, J = 5 Hz: 1H); de 6,15 à 6,30 (mt: 3H); 7,27 (mt: 5H); 7,36 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,47 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,98 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H).

Acide-4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro phénylamino)-éthylj-pipéridine-4-carboxylique

25

d'acide chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C sous Un mélange de 0,73 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5difluoro-phénylamino)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de benzyle dans 12 cm³ agitation pendant 3,5 heures. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange 39

PCT/FR01/03559

289

réactionnel est évaporé sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu d'évaporation obtenu est repris dans 50 cm³ d'acétone puis est concentré à sec dans les mêmes conditions que précédemment. La meringue obtenue est purifiée par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur ume colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 2,5 cm; hauteur 38 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volumes). Les fractions 31 à 46 sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. La poudre obtenue est séchée à l'étuve sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,28 g d'acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-{2-(3,5-difluoro-phénylamino)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide rose blanc fondant à 210°C.

'n

10

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_{J)5}SO d6, δ en ppm): 1,45 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); 1,56 (mt: 2H); 1,68 (mt: 2H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H); 2,41 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 2,66 (d large, J = 12 Hz: 2H); 3,08 (mt: 2H); 3,18 (t large, J = 7,5 Hz: 2H);

15 2H); 3,97 (s: 3H); 6,08 (t large, J = 4,5 Hz: 1H); de 6,15 à 6,30 (mt: 3H); 7,38 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s:

Exemple 22

4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thlen-3-

20 yl)thioéthyl]-pipéridine-4-yl méthanol

Un mélange de 0,6 g de dichlorhydrate de {4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-3-{R,S}-hydroxy-propyl}-pipenidin-4-yl} méthanol, 0,34 g de 2-(2-bromo-éthylthio)-thiophène, 0,95 g de carbonate de poisssium et 0,23 g d'iodure de poisssium dans 25 cm² d'acétonitrile est chauffé pendant 17 heures à une température voisine de 80°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est dilué par 30 cm² d'œu puis extrait par 2 fois 30 cm² d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile obtenue est purifée par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur 27 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (9377 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. L'huile obtenue est

52

8

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

290

acidifiée par 2 cm³ d'éther chlorhydrique 1N, diluée par 20 cm³ d'éther diéthylique et agitée pendant 1 heure à une température voisine de 20°C. Le solide est filtré, lavé par de l'éther diéthylique puis séché à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) à une température d'environ 40°C. On obtient 0,28 g de chlorhydrate du 4-{3-(R,S)-

5 hydroxy-3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thien-3-yl)thioéthyl]pipéridine-4-yl méthanol sous forme d'un solide jaune fondant à 118°C en devenant Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm). Nous observons le mélange de deux diastèréoisomères dans les proportions aproximatives 50/50.

* de 1,35 à 2,10 (mt : 8H); de 2,85 à 3,60 (mt : 10H); 3,86 et 3,87 (2 s : 3H en totalité); 5,41 (mt : 1H); de 5,80 à 6,30 (mf étalé : 1H); 7,10 (mt : 1H); 7,29 (mt : 1H); 7,43 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H); 7,70 (mt : 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,19 (s large : 1H); 8,64 (s : 1H); 9,48 (mf : 1H).

Le dichlorhydrate de {4-[3-3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-3-(R,S)-hydroxy-15 propyl]-piperidin-4-yl}méthanol a été préparé dans l'exemple 19.

Exemple 23

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxamide

A un mélange de 0,75 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-120 (3-phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxylique sous forme de sel de sodium dans
20 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 15,6 cm³ d'une solution d'ammoniaque à 0,5 N
dans le dioxanne, 0,26 g de 1-hydroxybenzotriazole hydrate, 0,75 g de 1-[3(diméthylamino)-propyl]-3-éthylcarbodiimide hydrochloride et 0,55 cm³ de
triéthylamine. La suspension obletoue est agitée pendant 17 heures à une température
cocine de 2007 1 e mélonne réceitornal est dillué ara 25 cm³ d'aven entité ruite

voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est dilué par 25 cm³ d'eau, agité puis décanté. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 25 cm³ de dichlorométhane et les extraits organiques sont réunis, lavés par 25 cm³ de saumure, séchés sur sulfate de magnésium puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur 21 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-

PCT/FR01/03559

méthanol (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxamide, sous concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,22 g de 4-[3-(3-chloro-6forme d'un solide blanc fondant à 160°C.

2,40 à 2,60 (mt : 4H); 3,15 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 3,97 (s : 3H); 6,87 (s : 1H); 7,10 (s : Spectre de R.M.N. 1 H (400 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm) : 1,33 (t large, J = 12 Hz : 2H); 1,53 (mt: 2H); 1,67 (mt: 4H); 1,98 (mt: 4H); 2,20 (t, J = 7,5 Hz: 2H); de 1H); 7,17 (mt: 1H); 7,20 (d large, J = 7,5 Hz: 2H); 7,27 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 7,37 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) 8,68 (s: 1H). 20

Le dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxylique a été préparé dans l'exemple 4.

Exemple 24

Acide 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-y1)-propyl]-1-[2-(thiophène-2-

ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique 15

sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 1,03 g dioxanne, on ajoute sous agitation et à une température voisine de 20°C, 26 cm³ de soude aqueuse 5N et 20 cm3 de méthanol, puis on porte l'ensemble à une température d'environ 70°C pendant 21 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; masse 60g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volumes). Les fractions 11 à 25 ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc fondant à A une solution de 1,47 g de 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiophène-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 20 cm³ de 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiophène-2-

20

25

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm) : 1,27 (t très large, J = 12 à 2,65 (mt: 2H); 2,89 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,13 (mt: 2H); 3,93 (s: 3H); 3,96 Hz: 2H); de 1,45 à 1,75 (mt: 4H); de 1,85 à 2,10 (mt: 4H); 2,44 (mt: 2H); de 2,50 9

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

(s: 3H); 7,02 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz: 1H); 7,15 (dd, J = 3,5 et 1 Hz: 1H); 7,30 (s large: 1H); 7,38 (s large: 1H); 7,58 (dd, J = 5,5 et 1 Hz: 1H); 8,58 (s: 1H).

4-[3-(3-Chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiophène-2-yithio)éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

- de potassium et 0,685 g d'iodure de potassium dans 50 cm3 d'acétonitrile est agité pendant 23 heures à une température voisine de 20°C. La suspension est filtrée puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle, lavé par 2 fois 50 cm3 d'eau et par 40 cm3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 4 cm) en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (95/2,5/2,5 en carboxylate d'éthyle, 1,16 g de 2-(2-bromo-éthylthio)-thiophène, 1,63 g de carbonate séché sur du sulfate de magnésium, filtré, concentré à sec dans les conditions ci-dessus. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous Un mélange de 1,65 g de 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-pipéridine-4-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiophène-2-ylthio)-éthyl]-15 2
- pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,47 g de 4-[3pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile.
- Spectre de R.M.N. 1 H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 1,05 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,37 (t large, J=12 Hz: 2H); 1,52 (mt: 2H); de 1,60 à 1,75 (mt: 2H); de 1,85 à (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,95 (s: 3H); 3,97 (s: 3H); 4,00 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,04 2,05 (mt: 4H); 2,46 (mt: 2H); 2,61 (d large, J = 12 Hz: 2H); 2,91 (mt: 2H); 3,15 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H); 7,17 (dd, J = 3,5 et 1 Hz : 1H); 7,31 (s large : 1H); 7,40 20
- (s large: 1H); 7,60 (dd, J = 5,5 et 1 Hz: 1H); 8,61 (s: 1H). 25

4-[3-(3-Chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

agitation et à une température voisine de 20°C. Au bout de 2 heures, le mélange A un mélange de 2,05 g de 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 3 cm3 d'acide trissuoroacétique sous réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 20 cm³ d'eau et par 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis extrait avec 2 fois 10 cm3 d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase (tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 20 33

PCT/FR01/03559

203

aqueuse est alcalinisée avec une solution aqueuse de soude aqueuse à 30 % jusqu'à ce que le pH soit carviron de 10 puis extraite par 3 fois 30 cm² d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec comme ci-dessus. On obtient 1,65 g de 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile jaune.

S

Spectre de masse : El m/z=420 M° m/z=364 C₁₉H₂₁CINO₄* m/z=264 C₁₄H₁₃CINO₅* m/z=237 C₁₉H₁₂CINO₃* pic de base m/z=184 C₁₀H₁₈NO₂*

10 4-[3-(3-Chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(ter-butyloxycarbonyl)pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

On refroidit à une température voisine de 0°C, 21 cm³ d'une solution à 0,5 M de 9-borabicyclo-[3,3,1]-nonane et l'on ajoute goutte, sous agitation et sous atmosphère inerte, 2,61 g de 4-allyl-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 26 cm³ de tétrahydrofurane en maintenant la température aux environs de 0°C. Après l'addition, la température du mélange est ramenée à environ 20°C. La solution obtenue est agitée pendant encore 4 heures à cette température, puis l'on ajoute 37 cm³ de dioxanne, 0,19 g de chlorure de palladium

comperature, puts 1 on ajoure 3/ cm de dioxanne, 0,19 g de chlorure de palladium diphénylphosphino ferrocène, 3,05 g de 4-bromo-3-fluoro-6-méthoxy-quinoléine et 5,58 g de phosphate de potassium tribasique. Après 24,75 heures d'agitation à une température voisine de 60°C, le mélange réactionnel est refroidi au voisinage de 20°C, filtré puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et par 100 cm³ d'acetate de

concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C.

L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; volume 690 cm²), en étuant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (98/1/1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 2,16 g de 4-[3-(3-chloro-6,7-diméthoxy-quinolin-4-yl)-propyyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)pipéridine-4-carboxylate d'un gel jaune.

WO 0240474 PCT/FR01/03559

294

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂), SO d6, 6 en ppm): 1,06 (t, J = 7 Hz: 3H); de 1,25 à 1,45 (mt: 2H); 1,39 (s: 9H); 1,53 (mt: 2H); 1,69 (mt: 2H); 1,93 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 2,82 (mf: 2H); 3,14 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,69 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 3,94 (s: 3H); 3,97 (s: 3H); 4,03 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,31 (s

s large: 1H); 7,40 (s large: 1H); 8,61 (s:1H).

4-Bromo-3-chloro-6,7-diméthoxy-quinoléine

A une solution de 5,39 g de 3-chloro-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-quinoléine dans 270 cm³ d'acétonitrile, on ajoute sous agitation et à une température voisine de 20°C, 19 g de triphénylphosphine dibromure. Le mélange réactionnel est chauffé aux environs de 80°C pendant 8,25 heures. Après refroidissement à une température

10 environs de 80°C pendant 8,25 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, l'insoluble est filtré. On obtient 5,67 g de 4-bromo-3-chloro-6,7diméthoxy-quinoléine, sous forme d'un solide gris.

Spectre de masse: DCI m/z=302 MH⁺

3-Chloro-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-quinoléine

ajoute sous agitation et à une température voisine de 20°C, 5,45 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 20°C, 5,45 g de N-chlorosuccinimide. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 50°C pendant 6 heures. Après refroidissement au voisinage de 20°C et agitation pendant 18 heures à cette même température, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Au résidu d'évaporation est ajoutée goutte à goutte 100 cm³ d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium puis la suspension est agitée pendant 24 heures au voisinage de 20°C. L'insoluble est filtré puis séché à l'étuve sous pression réduite (20 Pa). On obtient 5,39 g de 3-chloro-4-hydroxy-6,7-diméthoxy-quinoléine, sous forme d'un solide vert foncé.

Spectre de masse: DCI m/z=240 MH⁺

6,7-Diméthoxy-4-hydroxy-quinoléine

Un mélange de 9,24 g d'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-quinoline-3-carboxylique dans 185 cm² de diphényléther est porté, sous agitation mécanique, à une température voisine de 250°C pendant 1,3 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel aux environs de 20°C, on ajoute 100 cm² d'éther disopropylique. La suspension est

295

agitée pendant 8 heures, filtrée et le gâteau est lavé par 3 fois 100 cm² d'éther diisopropylique. On obtient 7,96 g de 6,7-diméthoxy-quinolin-4-ol, sous forme d'un solide marron.

Spectre infra rouge (KBr): 3242; 1605; 1548; 1500; 1273; 1239; 1220; 1075 et 822 cm⁻¹

Acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-quinoline-3-carboxylique

A un mélange de 21,1 g de 2-[(3,4-diméthoxy-phénylamino)-méthylehe]-malonate de diéthyle dans 42 cm³ de nitrobenzène, on ajoute précautionneusement, sous agitation mécanique, 10,2 g de pentaoxyde de phosphore. Le mélange réactionnel est porté à une température voisine de 150°C pendant 4 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C et agitation pendant 18 heures à cette même température, on verse goutte à goute 14 cm³ d'eau puis le mélange réactionnel est chauffé au voisinage de 110°C pendant 7 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, on ajoute 42 cm³ d'acétate d'éthyle. La suspension est agitée dans ces conditions pendant 18 heures puis décantée, filtrée et le gâteau est lavé par 3 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle, 40 cm³ d'éthanol et 40 cm³ d'eau. On obtient 9,25 g d'acide 4-hydroxy-6,7-diméthoxy-quinoline-3-carboxylique, sous forme d'un solide crème.

2

15

Spectre infra rouge (KBr) : 2842; 1673; 1631; 1590; 1503; 1437; 1279; 1220; 1006; 807 ; 586 et 357 cm².

20 2-[(3,4-Diméthoxy-phénylamino)-méthylène]-malonate de diéthyle

Un mélange de 10 g de 3,4 diméthoxyaniline dans 13,2 cm³ d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle est agité pendant 1,5 heures à une température voisine de 110°C. Après refroidissement au voisinage de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient 21,1 g de 2-1(3,4-diméthoxy-phénylamino)-

méthylène]-malonate de diéthyle, sous forme d'un solide marron.

25

Spectre de masse: DCI m/z=324 MH⁺

La 4-allyl-1-(*terr*-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 1.

30 Exemple 25

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

206

Monochlorbydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)hydroxy-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique A une solution de 0,6 g de (R,S)-3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-9-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-2-oxa-9-aza-spiro[5.5]undecan-1-one dans 50 cm³ de d'acétone, on ajoute sous agitation et à une température voisine de 20°C, 5 cm³ de soude aqueuse 5N. Au bout de 2 heures, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est trituré avec 10 cm³ d'éther diéthylique, filtré et le gâteau est lavé par

de l'éther diéthylique puis séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 50°C. Le solide est repris par de l'eau et acidifié par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique IN jusqu'à ce que le pH soit égal à 3. On ajoute à une température voisine de 20°C du dichlorométhane avec une agitation assez forte puis le solide est filtré. On obtient 0,32 g de monochlorhydrayte de l'acide 4-(3-4)3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl)-1-[2-(2,5-difluorophenyltito)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. 1 H (300 MHz, (CD₂)₃SO d6, δ en ppm): de 1,30 à 2,35 (mt: 8H); 2,84 (mf: 2H); de 3,05 à 3,70 (mt: 6H); 3,90 (s large: 3H); 5,43 (mf: 1H); 6,16 (mf: 1H); 7,14 (mf: 1H); 7,33 (mf: 1H); 7,46 (mt: 2H); 7,76 (d large; J = 9 Hz: 1H); 8,16 (s large: 1H); 8,67 (s large: 1H); de 10,20 à 10,60 (mf étale: 1H).

20 3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-9-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-2-oxa-9-aza-spiro[5,5]undecan-1-one

Un mélange de 1,75 g de dichlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-(R,S)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,95 g de 2-(2-bromo-éthylthio)-1,4difluoro-benzène, 0,62 g d'iodure de potassium et 3,11 g de carbonate de potassium dans 30 cm³ d'acétonitrile et 20 cm² de dimétylformanide est chauffé sous acitation

25 dans 30 cm³ d'acétonitrile et 20 cm³ de dimétylformamide est chauffé sous agitation pendant 18 heures à une température voisine de 85°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur célite puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par de l'eau et de l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec comme ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97,5/2,5 en volumes). Les fractions contenant

297

le produit sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,6 g de 3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-9-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-2-oxa-9-aza-spiro[5.5]undecan-1-one.

Spectre de masse: El m/z=532 M⁻ m/z=373 C₂₀H₂₂ClN₁O₃ pic de base

Le 2-(2-bromo-éthylthio)-1,4-difluoro-benzène a été préparé dans l'exemple 14.

La 4-[3-(3)-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R.S)-hydroxy-propyl]-pipéridine-4carboxylate de méthyle a été préparé dans l'exemple 49.

Exemple 26

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yi)-3-(R,S)-fluoro-propyi]-1-[2-(3,5-

10 difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,4 g de 4-[3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle dans 6,6 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 5 N est porté à une température voisine de 100°C sous agiation pendant 6 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C,

- le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à cette même température puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par un mélange de dichlorométhane-méthanol (90/10 en volumes) puis est de nouveau concentré à sec dans les conditions ci-dessus. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 60 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µ; diamètre 2,5 cm; hauteur 41 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque à 28 % (33/15/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 30 cm³. Les fractions 16 à 22 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions précédentes. Le résidu est trituré par 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré et séché. On obtient 0,21 g d'acide
 - 25 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(3,S-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 205°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_J)₃SO d6, δ en ppm) : de 1,20 à 1,70 (mt : 3H); de 1,80 à 2,40 (mt : 7H) ; de 2,30 à 2,80 (mt : 2H) ; 2,61 (t, J = 6 Hz : 2H) ; 3.92 (s: 30 3H) ; 4,17 (t, J = 6 Hz : 2H) ; 6,36 (d mt, J_{HP} = 48 Hz : 1H) ; de 6,65 à 6,85 (mt : 3H) ;

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

298

7,51 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,55 (s large : 1H) ; 8,02 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,74 (s : 115)

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yi)-3-(R.S)-fluoro-propyi]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyi]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle

température voisine de -10°C, 0,4 cm³ de trifluorure de diéthylaminosulfure. Après pendant 20 heures à cette même température. On ajoute 20 cm³ d'une solution solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 % (en poids), séchée sur sulfate de température voisine de 40°C. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sous 60 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur: 35 cm), en éluant par un mélange de propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle dans 50 cm3 de dichlorométhane, on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une 4 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel 0,4 cm³ de trifluorure de diéthylaminosulfure puis le mélange est agité aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite avec 25 cm3 de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 2 fois 25 cm3 d'une magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une dichlorométhane-méthanol (97/3) et en recueillant des fractions de 35 cm3. Les une pression d'argon de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-A une solution de 1,1 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-2 15

fractions 20 à 21 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,62 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile orangée.

Spectre infra rouge (CH,Cl,): 2953; 1725; 1622; 1599; 1504; 1466; 1234; 1152; 1117 et 837 cm⁻¹.

4-[3-(3-Chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-[2-(3,5-

25

difluoro-phénoxy)-éthyll-pipéridine-4-carboxylate de méthyle

A un mélange de 1,1 g de 3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-9-[2-(3,5-difluorophénoxy)-éthyl]-2-oxa-9-aza-spiro[5.5]undecan-1-one dans 20 cm³ de méthanol refioidi à -20°C, sous agitation et atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte 0,47 cm³ de chlorure de thionyle puis l'ensemble est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par

299

30 cm³ d'acétate d'éthyle et par 15 cm³ d'eau. Après addition de 5 g de carbonate de potassium et une agitation vive pendant 5 minutes, le mélange est décanté, la phase organique est séparée, lavée par 3 fois 15 cm³ d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 10 % (en poids). Après séchage sur sulfate de magnésium, puis filtration, la solution organique est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,12 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R.S)-hydroxy-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]- pipéridine-4-carboxylate de méthyle, sous forme d'une laque brune.

Specire infra rouge (CCL₄): 3615; 2952; 1732; 1622; 1600; 1466; 1233; 1154; 10 1117; 841 et 671 cm⁻¹.

34(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-9-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-2-oxa-9-aza-piro[5,5]undecan-1-one

10

Un mélange de 1 g de 4{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle, 0,8 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-3,5-difluoro-benzène et de 0,42 g de carbonate de potassium dans 45 cm³ d'acétonitrile est porté à une température de 80°C, sous agitation et atmosphère d'argon pendant 20 heures. La suspension est filtrée, l'insoluble est lavé par de l'acétate d'éthyle puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous une pression d'argon de 100 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-60 µ; diamètre 3,5 cm; hauteur : 38 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol (97/4 en volumes) et en recueillant des fractions de 35 cm². Les fractions 9 à 20 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 1,1 g de 3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-9-[2-(3,5-difluoro-phétoxy)-éthyl]-2-oxa-9-aza-

20

12

Spectre infra rouge (CCL₄): 2940; 1735; 1622; 1600; 1503; 1467; 1233; 1153; 1117; 841 et 671 cm⁻¹.

spiro[5.5]undecan-1-one.

25

Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-hydroxy-propyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle a été préparé dans l'exemple 49.

30 Le 1-(2-bromoéthoxy)-3,5-difluorobenzène peut être obtenu par application de la méthode décrite dans l'exemple 16.

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

300

Exemple 27

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)éthyl]-pipéridine-4-carboxamide A un melange de 0,69 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine 4-carboxylique dans 30 cm³ de dichlorométhane, on ajoute, sous agitation et atmosphère inerte, 13,4 cm³ d'une solution d'ammoniaque à 0,5 N dans le dioxanne, 0,229 g de (1-hydroxybenzotriazole hydrate), 0,64 g de (1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide hydrochloride) et 0,46 cm³ de triéthylamine .La suspension obtenue est agitée pendant 17 heures à

une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm³ d'eau, agité puis décanté. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 25 cm³ de dichlorométhane et les extraits organiques sont réunis, lavés par 25 cm³ d'une solution aqueuse de chlorure de sodium saturée, séchés sur sulfate de magnésium puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide est repris par 20 cm³ d'éther diisopropylique, agité puis filtré. On obtient 0,52 g de 4-[3-(3-chloro-é-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxamide.

15

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, δ en ppm): 1,34 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); 1,54 (mt: 2H); 1,66 (mt: 2H); 2,02 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,12 (t large, J = 11,54 (mt: 2H); 1,66 (mt: 4H); 3,16 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,08 (t, J = 6 Hz: 2H); 46 e,65 å 6,85 (mt: 3H); 6,91 (s large: 1H); 7,15 (s large: 1H); 7,37 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s: 1H).

L'scide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propy]]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique a été préparé dans l'exemple 2.

Exemple 28

25

Sel de sodium de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(cinnamyl)-pipéridine-4-carboxylique Un mélange de 0,72 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl]-propyl]-1-30 (cinnamyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 14 cm³ de dioxanne, 14 cm³ de

301

méthanol et 14 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 20°C. Au bout de 2 heures, on ajoute à nouveau 14 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N, puis une nouvelle fois 14 cm³ au bout de 18 heures supplémentaires. Le mélange réactionnel est porté à une température voisine de 70°C pendant 21 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 15 cm³ d'eau distillée, filtré puis séché à l'air libre pendant 18 heures. On obtient 0,49 g de sel de sodium de l'acide 4-13-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(cinnamyl)-pipéridine-4-

10 carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant aux environs de 230°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, 8 en ppm): 1,16 (t tres large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); de 1,95 à 2,20 (mt: 4H); de 2,45 à 2,60 (mt: 2H); 2,99 (d, J = 6,5 Hz: 2H); 3,14 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,99 (s: 3H); 6,28 (dt, J = 15,5 et 6,5 Hz: 1H); 6,48 (d, J = 15,5 Hz: 1H); 7,24 (t large, J = 7,5 Hz: 1H); 7,33 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); dc 7,40 à 7,50 (mt: 4H); 7,95 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s: 1H).

12

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(cinnamyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

Un mélange de 1 g de 4-[3-43-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4carboxylate d'éthyle, 0,551 g de bromure de cinnamyle, 0,42 g d'iodure de potassium et 1,05 g de carbonate de potassium dans 20 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18,5 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est filtré et l'insoluble est rincé par 20 cm³ d'acétonitrile et par 2 fois 30 cm³ de dichlorométhane. Le filtrat est séché sur du sulfate de magnésium, filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obteun est

pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifité par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µ; diamètre 2,5 cm; masse 35 g), en étuant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) puis par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 20cm³. Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions décrites précédemment. On obtient 0,72 g de 4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl}-1-(3-phényl-allyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse orange.

30

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

302

Spectre de masse: El m/z=506 M*

m/z=415 C₂₃H₂₈ClN₂O₃+

m/z=300 C₁₉H₁₆NO₂. m/z=117 C₉H₅ pic de base Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé sous forme de monochlorydrate dans l'exemple 5.

Exemple 29

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl}-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-acétique

- 10 Un mélange de 0,18 g de l'ester méthylique de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-yl}-
- carboxylate dans 10 cm³ de dioxanne, 10 cm³ de méthanol et 0,99 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 75°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 45°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite progressive jusqu'à 9 kPa à une température voisine de 40°C. Le résidu pâteux est repris par 3 cm³ de chloroforme-méthanol-ammoniaque (123%),5 en volumes) puis la phase organique est purifiée par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; diamètre 2 cm; masse 5 g), en éluant par un mélange de chloroforme-
- méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C et le produit est séché à l'étuve sous pression réduite (50 Pa) à une température voisine de 50°C. On obtient 0,15 g d'acide 4-(3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-acétique.
- 25 Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₂)₂SO d6, δ en ppm): 1,39 (mt: 2H); 1,50 (mt: 2H); 1,61 (mt: 4H); 2,15 (s large: 2H); de 2,30 à 2,60 (mt: 4H); 2,63 (t large, J = 5,5 Hz: 2H); 3,12 (mf: 2H); 3,94 (s: 3H); 4,06 (t large, J = 5,5 Hz: 2H); de 6,65 à 6,75 (mt: 3H); 7,36 (s large: 1H); 7,41 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,64 (s: 1H).
- . 30 {4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[2-(3,5-diffuoro-phénoxy)éthyl]-pipéridine-4-yl}-acétate de méthyle

PCT/FR01/03559

303

Un mélange de 0,35 g de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]pipéridine-4-yl}-acétate de méthyle, 0,318 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-3,5-difluorobenzène, 0,15 g d'iodure de potassium et 0,62 g de carbonate de potassium dans 20 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C.

Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur une cartouche de silice (bond élut) puis rincé par 2 fois 2 cm² d'acétonitrile. La phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (2,4 kPa) à une température voisine de 45°C. Le résidu d'évaporation obtenu est dissous dans 12 cm² de diméthylformamide puis purifié par injection de 4 fois 3 cm² par chromatographie, sur une cartouche SCX de gel de silice (masse 1 g), en éluant par un gradient de méthanol pur à un mélange de méthanol ammoniacal 4N. Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous air comprimé à une température voisine de 45°C. Le résidu d'évaporation obtenu est repris par du dichlorométhane et séché à l'air libre pendant 48 heures puis séché à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) à une température voisine de 50°C. On obtient 0,195 g de (4-[3-4]-choro-é-méthoxy-quindin-4-yl}-propyl]-1-[2-(3,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-yl}-acétate de

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃), SO d6, à une température de 353 K, δ en ppm): de 1,45 à 2,70 (mt: 16H); 3,17 (mt: 2H); 3,51 (s: 3H); 3,96 (s: 3H); 4,24 (mf: 2H); de 6,60 à 6,70 (mt: 3H); 7,38 (s large: 1H); 7,42 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,62 (s large: 1H).

20

{4-[3-3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-pipéridine-4-yl}-acétate de méthyle

Un mélange de 17 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]4cyanométhyl-pipéridine-1-carboxylate de *terr*-butyle dans 100 cm³ d'acide
chlorhydrique aqueux 12N (concentré à sec) est porté progressivement à une
température voisine de 100°C sous agitation pendant 18 heures. Le mélange
réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine
de 60°C. L'huile obtenue est reprise par de l'acétone et le précipité est filtré, lavé avec
de 1'acétone. On obtient 20,4 g de dichlorhydrate d'acide {4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-yl}-acétique, sous forme d'un solide grisâtre
fondant à 181°C en collant. Le produit précédent est dissous dans 400 cm³ de
méthanol et 10 cm² d'acide sulfurique concentré à sec, agité et chauffé au voisinage
de 100°C pendant 1,5 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

300

pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. L'huile obtenue est reprise par 300 cm³ par de l'eau sous agitation, neutralisée par de l'hydrogenocarbonate de sodium, alcalinisée par du carbonate de potassium et extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est décentée, lavée par de l'eau, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. La phase aqueuse est alcalinisée à pH 8 par une solution aqueuse de soude 5N et extraite par de l'acétate d'éthyle, décantée, lavée, séchée avec du sulfaite de magnésium, et les extraits organiques sont concentrés à sec selon les conditions décrites précédemment. Tous les résidus d'évaporation organiques sont réunis et purifiés par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-43 µ; masse 200 g), en éluant

par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies et concentrées à sec comme dans les conditions ci-dessus. On obtient 7,6 g de (4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-pipéridine-4-yl)-acétlate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur orangée.

Spectre de masse : El m/z=390 M $^{+}$ m/z=207 $C_{II}H_{IO}CINO^{+}$ m/z=184 $C_{IO}H_{II}NO_{2}^{+}$

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl] 4-cyanométhyl-pipéridine-1-

20 carboxylate de terr-butyle

méthanesulfonyloxyméthyl-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle et 15,1 g de cyanure de potassium dans 436 cm³ de diméthylsulfoxyde est chauffé sous agitation à une température voisine de 100°C pendant 48 heures puis est agité au voisinage de la suspension est agitée pendant 1 heure à une température voisine de 20°C puis filtrée et le gâteau est lavé par 3 fois 200 cm³ d'eau puis séché à l'air libre. Le résidu gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 9 cm; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange de cyclohexanc-acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions de 40 à voisine de 45°C. On obtient 19,25 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-4-cyanométhyl-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'un solide Un mélange de 30,58 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-4-20°C pendant 24 heures. On verse 2000 cm3 d'eau glacée sur le mélange réactionnel, est purifié par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa sur une colonne de 100 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température jaune fondant à 160°C. 25 30

PCT/FR01/03559

305

Spectre infra rouge (KBr) : 2968; 2924; 2235; 1684; 1622; 1505; 1414; 1230; 1166; 1151; 826 et 738 cm².

4-i3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl}-4-méthanesulfonyloxyméthylpipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle

Un mélange de 24,8 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]4hydroxyméthyl-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle dans 400 cm² de
dichlorométhane et de 12,9 cm² de triéthylamine est refroidi au voisinage de 0°C,
sous agitation et atmosphère inerte. On verse goutte à goutte le chlorure de
méthanesulfonyle préalablement dissous dans 125 cm² de dichlorométhane puis le
mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à une température voisine de 20°C.
On verse 200 cm² d'eau sur la masse réactionnelle puis on ajoute une nouvelle fois
3000 cm² de dichlorométhane. Les extraits organiques sont lavés par 300 cm² d'une
solution aqueuse de chlorure de sodium, séchés sur du sulfate de sodium, filtrés puis
concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 45°C. On
obtient 30,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-4-méthanesulfonyloxyméthyl-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle, sous forme d'une huite de
couleur orangée.

Spectre de masse: DCI m/z=507 MH⁺

m/z=431 M-CH₃SO₃ m/z=397 431-Cl m/z=375 431-4Bu m/z=331 431-BOC Le 1-(2-bromoéthoxy)-3,5-difluorobenzène peut être obtenu par application de la néthode décrite dans l'exemple a été préparé dans l'exemple 16.

Le 4{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl}-4-hydroxyméthyl-pipéridine-1-carboxylate de terr-buryle a été préparé dans l'exemple 19.

Exemple 30

Acide (4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yf)-propy]]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-yf}-acétique

9

WO 0240474 PCT/FR01/03559

300

dioxanne, 10 cm3 de méthanol et 1,91 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est repris par 3 cm3 de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volumes) puis la une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ ; diamètre 2 cm; masse 5 g), en difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-yl}-acétate de méthyle dans 10 cm³ de agité à une température voisine de 75°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 45°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite progressive jusqu'à 9 kPa à une température voisine de 40°C. Le résidu pâteux est phase organique est purifiée par chromatographie sous pression atmosphérique, sur éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C et le produit est séché à l'étuve sous pression réduite (50 Pa) à une température voisine de 50°C. On obtient 0,27 g {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-Un mélange de 0,35 g de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-yl}-acétique. . 15 s 10

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD,),SO d6, 5 en ppm): 1,39 (mt: 2H); 1,50 (mt: 2H); 1,60 (mt: 4H); 2,15 (s large: 2H); de 2,30 à 2,60 (mt: 4H); 2,67 (t, J = 6 Hz: 2H); 3,12 (mf: 1H); 7,11 (mt: 1H); 7,21 (mt: 1H); 7,37 (s large: 1H); 7,41 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,91 (mt: 1H); 7

{4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-[2-(2,\$-difluoro-phénoxy)éthyl]-pipéridine-4-yl}-acétate de méthyle

20

Un mélange de 0,35 g de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]pipéridine-4-yl}-acétate de méthyle, 0,32 g de 2-(2-bromo-éthoxy)-1,4-difluoro225 benzène, 0,15 g d'iodure de potassium et 0,62 g de carbonate de potassium dans
20 cm² d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C.
Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur une
cartouche de silice (bond étut) puis rincé par 2 fois 2 cm³ d'acétonitrile. La phase
organique est concentrée à sec sous pression réduite (2,4 kPa) à une température
30 voisine de 45°C. Le résidu d'évaporation obtenu est dissous dans 12 cm³ de
diméthylformamide puis purifié par injection de 4 fois 3 cm³ par chromatographie sur
une cartouche SCX de gel de silice (masse 1 g), en éluant par un gradient de méthanol
pur à un mélange de méthanol ammoniacal 4N. Les fractions contenant le produit sont
réunies puis concentrées à sec sous air comprimé à une température voisine de 45°C.

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

307

température voisine de 50°C. On obtient 0,38 g de {4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-yl}-acétate de Le résidu d'évaporation obtenu est repris par du dichlorométhane et séché à l'air libre pendant 48 heures puis séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) à une méthyle. Spectre de R.M.N. 1H (500 MHz, (CD,),SO d6, 8 en ppm): de 1,30 à 1,65 (mt: 8H); 2,25 (s large: 2H); de 2,30 à 2,60 (mt: 4H); 2,69 (mt: 2H); 3,14 (mt: 2H); 3,47 (s large: 3H); 3,95 (s large: 3H); 4,12 (mt: 2H); 6,72 (mt: 1H); 7,11 (mt: IH); 7,21 (mt: 1H); 7,38 (s large: 1H); 7,43 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,94 (d large, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H).

Le 2-(2-bromo-éthoxy)-1,4-difluoro-benzène a été préparé dans l'exemple 16.

2

Le {4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-yl}-acétate méthyle a été préparé dans l'exemple 29.

Exemple 31

Acide 1-(2-cyclopentylthio-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylique 15

température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ : masse 10 g), en éluant par un mélange de 3 cm3 de méthanol et 2,4 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (13/3/0,5). Les fractions contenant un précipité sont réunies, filtrées puis lavées par du méthanol. Le solide obtenu est recristallisé par 15 cm3 de méthanol bouillant, refroidi, filtré, lavé par du méthanol, séché à l'étuve sous pression réduite (10 Pa) au voisinage de 20°C. Les jus de filtration sont réunis et concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Les Un mélange de 0,4 g de 1-(2-cyclopentylthio-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 2 52 30

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

jus une fois concentrés à sec et le solide obtenu précédemment sont réunis et l'on obtient 0,179 g d'acide 1-(2-cyclopentylthio-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

CF,COOD, 8 en ppm): 1,41 (mt: 2H); de 1,50 à 1,75 (mt: 8H); de 1,90 à 2,05 (mt: 4H); 2,20 (d large, J = 14 Hz: 2H); de 2,75 à 2,90 (mt: 4H); de 3,10 à 3,25 (mt: 1H); 3,16 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,29 (mt: 2H); 3,50 (d large, J = 14 Hz: 2H); 3,99 (s: Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃), SO d6 avec ajout de quelques gouttes de 3H); 7,47 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 7,55 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 8,06 (d, J = 9 Hz : IH); 8,98 (s large: 1H). S

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle 2

Un mélange de 0,5 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,253 g de (2-chloro-éthylthio)-cyclopentane, 0,25 g d'iodure de potassium et 0,92 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est filtré puis rincé par 2 fois 3 cm³ d'acétonitrile. La phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (2,4 kPa) un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes) puis est à une température voisine de 45°C. Le résidu d'évaporation obtenu est dissous dans 13

silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en éluant par un purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions de 5 à 14 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,43 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle. . 2 52

1,36 (mt: 4H); de 1,40 à 1,70 (mt: 8H); de 1,80 à 2,00 (mt: 6H); de 2,30 à 2,65 7,31 (s large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s Spectre de R.M.N. 1 H (500 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 0,98 (t, J = 7 Hz: 3H); (mt: 6H); 3,02 (mt: 2H); 3,09 (mt: 1H); 3,92 (s: 3H); 3,94 (q, J = 7 Hz: 2H);

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 11.

8

309

Exemple 32

Acide 1-(2-cyclohexyl-éthyl)-4-13-(3-finoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,2 g de 1-(2-cyclohexyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 1,2 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 22 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlomméthacemétend ammonisone 4005N s. s. volumes) mis set auxilé à sus

ß

dichlorométhano-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 10g), en éluant par un mélange de dichlorométhano-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (13/3/0,5). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,14 g d'acide 1-(2-cyclohexyl-éthyl)-4-(3-(3-filuoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁₎;SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₁COOD, & en ppm): de 0,80 & 1,00 (mt: 2H); de 1,05 & 1,35 (mt: 3H); de 1,40 & 1,75 (mt: 12H); 2,19 (d large, J = 14 Hz: 2H); 2,78 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); 3,07 (mt: 2H); 3,20 (t large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,45 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 4,00 (s: 3H); 7,52 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,60 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,10 (d, J = 9 Hz: 1H); 9,10 (d, J = 2 Hz: 1H).

25 1-(2-Cyclohexyl-éthyl)-4-(3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,245 g de 1-bromo-2-cyclohexyléthane, 0,18 g d'iodure de potassium et 0,737 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel concemté à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice

30

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

310

(bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,23 g de 1-(2-cyclohexyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm) : 0,84 (mt : 2H); 0,98 (t, J = 7 Hz : 3H); de 1,00 à 2,65 (mt : 25H); 3,02 (mt : 2H); 3,93 (s : 3H); 3,95 (q, J = 7 Hz : 2H); 7,31 (s large : 1H); 7,35 (d large, J = 9 Hz : 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,67 (s large : 1H).

10 Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dansl'exemple 11.

Exemple 33

Acide-1-(2-cyclohexyithio-éthyl)-4-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylique

produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,25 g de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive 3 cm³ de méthanol et 1,7 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 10g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (13/3/0,5). Les fractions contenant le quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, Un mélange de 0,3 g de 1-(2-cyclohexylthio-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyd'acide 1-(2-cyclohexylthio-éthyl) 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc. 12 20 25

30 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₃COOD, δ en ppm) : de 1,15 à 1,35 (mt : 5H) ; de 1,50 à 1,75 (mt : 8H) ; de 1,80 à

11

2,05 (mt: 3H); 2,20 (d large, J = 14 Hz: 2H); de 2,65 à 2,90 (mt: 5H); 3,20 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,25 (mt: 2H); 3,50 (d large, J = 12 Hz: 2H); 4,00 (s: 3H); 7,50 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,59 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,09 (d, J = 9 Hz: 1H); 9,07 (d, J = 2,5 Hz: 1H).

1-(2-Cyclohexyithio-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyilpipéridine-4-carboxylate d'éthyle

Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,23 g de 2-chloroéthylthiocyclohexane, 0,18 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond étut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,32 g de 1-(2-cyclohexyl-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

10

15

Spectre de R.M.N. IH (500 MHz, (CD₃),50 d6, δ en ppm): 0,97 (t, 1 = 7 Hz: 3H);
de 1,05 à 1,70 (mt: 14H); de 1,75 à 2,00 (mt: 6H); de 2,25 à 2,60 (mt: 6H); 2,62
(mt: 1H); 3,01 (mt: 2H); 3,91 (s: 3H); 3,94 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,30 (s large: 1H);
7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (q, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H).

Le 4-[3-(3-fi)uoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dansl'exemple 11.

25 Exemple 34

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,1 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de 30 méthanol et 0,6 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

312

mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 u.; masse 10g), en éluant par un mélange de

- silice (bond élut; granulométrie 70-200 μ; masse 10g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-arnmoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-arnmoniaque (13/3/0,5). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 Pa). On obtient 0,25 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridine-4
 - carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂), SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₃COOD, δ en ppm): de 1,50 à 1,75 (mt: 6H); de 1,85 à 2,05 (mt: 2H); 2,19 (d large, J = 14 Hz: 2H); 2,60 (t, J = 7,5 Hz: 2H); 2,81 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); 3,07 (mt: 2H); 3,20 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,47 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 3,99 (s: 3H); de 7,15 à 7,35 (mt: 5H); 7,51 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,59 (dd, J = 9 et

15

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

2,5 Hz: 1H); 8,10 (d, J = 9 Hz: 1H); 9,08 (d, J = 2 Hz: 1H).

Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,25 g de 1-bromo-3-phénylpropane, 0,181 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acéronitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel concentré à sec sous pression réduire cervirons de 20°C, le mélange réactionnel concentré à sec sous pression réduire chromatographie sous pression réduire par chromatographie sous pression amosabérique sur une carbonche de gel de silice

(5 kPs) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 μ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,1 g de 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-propyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

Spectre de R.M.N. 1 H (500 MHz, (CD₃)₃SO d6, δ en ppm) : 0,97 (t, J=7 Hz : 3H); de 1,25 à 2,00 (mt : 12H); de 2,25 à 2,70 (mt : 6H); 3,91 (mt : 2H); 3,91 (s : 3H);

313

3,94 (q large, J = 7 Hz : 2H) ; 7,15 (mt : 3H) ; 7,24 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,30 (s large : 1H) ; 7,36 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; 7,93 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,66 (s large : 1H).

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl}-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 11.

Exemple 35

Acide 1-[2-(2,5-difluoro-phényithio)-éthyl] 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4yl)-propyl]-pipéndine-4-carboxylique

2

Un mélange de 0,26 g de 1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 1,4 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 μ; masse 10 g), en éluant par un mélange et dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,3 g d'acide 1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-4-(3-(3-difluoro-fhénylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

15

20

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁₎SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₂COOD, δ en ppm) : de 1,50 à 1,75 (mt : 6H) ; 2,21 (d large, J = 14 Hz : 2H) ; 2,89 (t large, J = 12,5 Hz : 2H) ; 3,16 (mt : 2H) ; de 3,25 à 3,50 (mt : 4H) ; 3,54 (d large, J = 12,5 Hz : 2H) ; 3,99 (s : 3H) ; 7,14 (mt : 1H) ; 7,30 (t dédoublé, J = 9 et 5 Hz : 1H) ; 7,39 (mt : 1H) ; 7,47 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 7,54 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 8,97 (d, J = 2 Hz : 1H).

52

1-[2-(2,5-Difluoro-phénythio)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-

30 propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

314

Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,324 g de 2-(2-bromo-éthylthio)-1,4-difluoro-benzène, 0,181 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm² d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation

s refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 μ ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant lo le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,27 g de 1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₂₎SO d6, 6 en ppm): 0,97 (t, J = 7 Hz: 3H); 1.31 (t large, J = 11 Hz: 2H); de 1,40 à 1,60 (mt: 4H); de 1,80 à 2,00 (mt: 4H); de 2,35 à 2,70 (mt: 4H); 3,01 (mt: 2H); 3,07 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,91 (s: 3H); 3,94 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,00 (mt: 1H); 7,21 (mt: 1H); 7,26 (mt: 1H); 7,30 (s large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,33 (d, J = 9 Hz: 1H); 1,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 1,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s, large: 1H). Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin 4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dans l'exemple 11.

20

1-(2-Bromo-éthylthio)-2,5-difluorobenzène a été préparé dans l'exemple 14.

Exemple 36

Acide 1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl] 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yi)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique

25 Un mélange de 0,38 g de 1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 2,1 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en

PCT/FR01/03559

315

contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,36 g cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 µ ; masse 10 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (90/9/0,9 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une d'acide 1-{2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthy]]-4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

2H); de 1,50 à 1,70 (mt: 4H); 1,96 (d large, J = 13 Hz: 2H); 2,09 (t large, J = 11,5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD,),SO d6, 8 en ppm) : 1,32 (t large, J = 13 Hz : Hz: 2H); 2,64 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,70 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 3,05 (t très large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,13 (t, J = 6 Hz: 2H); 6,75 (mt: 1H); 7,14 (mt: 1H); 7,24 (mt: 1H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,41 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,69 (s large : 1H). 2

1-[2-(2,5-Difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yf)propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle 12

4-carboxylate d'éthyle, 0,30 g de 2-(2-bromo-éthoxy)-1,4-difluoro-benzène, 0,181 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 μ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de 1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridinefluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle. 20

25

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 0,97 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,36 (t large, J = 11,5 Hz : 2H); de 1,40 à 1,60 (mt : 4H); de 1,80 à 2,10 (mt : 4H); 2,61 (t large, J = 5,5 Hz: 2H); 2,69 (d large, J = 11 Hz: 2H); 3,02 (mt: 2H); 3,92 (s: 3H); 3,94 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,09 (mt: 2H); 6,71 (mt: 1H); 7,10 (mt: 1H); 39

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

316

7,19 (mt: 1H); 7,29 (s large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: IH); 8,66 (s large: 1H). Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dansl'exemple 11.

Le 2-(2-bromo-éthoxy)-1,4-difluoro-benzène a été préparé dans l'exemple 16.

Exemple 37

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluorophénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique Acide

une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,39 g (2,3,5-trifluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm3 de méthanol et 2,3 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est agité successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm3 d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 μ; masse 10 g), en éluant puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à Un mélange de 0,42 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (90/9/0,9 en volumes) 9 15 20

Spectre de R.M.N. $^1{\rm H}$ (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm) : 1,32 (t très large, J = 12,5 1 = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,69 (s 2H); 2,64 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 2,70 (d large, J = 11 Hz: 2H); 3,04 (t très large, J = 6 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,16 (t, J = 5,5 Hz: 2H); de 6,95 à 7,15 (mt: 2H); 7,34 (d, Hz: 2H); 1,60 (mt: 4H); 1,95 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,09 (t large, J = 11 Hz: large: 1H). 52

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-

phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-phénoxy)éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle .30

PCT/FR01/03559

4-carboxylate d'éthyle, 0,33 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,3,5-trifluoro-benzène, 0,181 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g; volume 25 cm³), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,43 g de 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,3,5-trifluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate

de 2,50 à 2,70 (mt : 4H) ; 3,02 (mt : 2H) ; 3,92 (s : 3H) ; 3,94 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 4,14 Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 0,98 (t, J = 7 Hz: 3H); (mt : 2H); 7,02 (mt : 2H); 7,30 (s large : 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz : 1H); 7,94 (d, 1,34 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 1,45 à 1,60 (mt: 4H); de 1,85 à 2,10 (mt: 4H); J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H).

12

10

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

a été préparé dansl'exemple 11. 20 Le 1-(2-bromo-éthoxy)-2,3,5-trifluoro-benzène a été préparé comme décrit dans l'exemple 13.

Exemple 38

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-heptyl-pipéridine-4 carboxylique 25

réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et Un mélange de 0,16 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-heptyld'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 1 cm³

30

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 10g), en éluant par un mélange de fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-heptyl-pipéridine-4-carboxylique sous la dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (13/3/0,5). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,07 g d'acide 4-[3-(3forme d'un solide blanc.

₂

(mt: 2H); 3,19 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,45 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 4,00 (s: Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₃COOD, 8 en ppm): 0,85 (t, J = 7 Hz: 3H); de 1,15 à 1,35 (mt: 8H); de 1,50 à 1,75 (mt:8H); 2,19 (d large, J = 14 Hz: 2H); 2,78 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); 3,02 3H); 7,50 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 7,58 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 8,09 (d, J = 9 Hz : 1H); 9,04 (d, J = 2 Hz: 1H). 9 15

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-heptyl-pipéridine-4carboxylate d'éthyle

18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-shuoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,23 g de 1-bromoheptane, 0,18 g d'iodure de potassium et 0,737 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (granulométrie 70-20

- 60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis 200 μ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,2 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-heptyl-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle. 52
- Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃), SO d6, 8 en ppm): 0,84 (t, J = 7 Hz: 3H); 0,98 (t, J = 7 Hz: 3H); de 1,10 à 1,30 (mt: 8H); 1,33 (mt:4H): de 1,40 à 1,60 (mt: 4H); 1,83 (t large, J = 11 Hz: 2H); 1,93 (d large, J = 13 Hz: 2H); 2,13 (mt: 2H); 30

319

de 2,35 à 2,55 (mt: 2H); 3,01 (mt: 2H); 3,89 (s: 3H); 3,94 (mt: 2H); 7,31 (s large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,67 (s large: 1H).

Le 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl}-propyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

Exemple 39

'n

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-(2-phénylthio-éthyl)pipéridine-4-carboxylique Un mélange de 0,39 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénylthio-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 2,3 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en éluant par un mélange chlorométhane-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,3 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénylthio-éthyl)-pipéridine-4-carboxylique.sous la forme d'un solide blanc.

12

2

10

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁₎,SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₃COOD, 8 en ppm) : de 1,50 à 1,75 (mt : 6H) ; 2,20 (d large, J = 14 Hz : 2H) ; 2,87 (t large, J = 13 Hz : 2H) ; 3,16 (mt : 2H) ; 3,41 (s : 4H) ; 3,53 (d large, J = 13 Hz : 2H) ; 4,00 (s : 3H) ; 7,25 (t large, J = 7,5 Hz : 1H) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 4H) ; 7,48 (d, J = 2,5 Hz : 1H) ; 8,07 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,97 (d, J =

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénylthio-éthyl)-

o pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

.

Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-filuoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,28 g de 2-bromoéthylphénylsulfide, 0,181 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 μ; masse 12 g), en éluant par un mélange.d'acétaite d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température

Spectre de R.M.N ¹H (500 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 0,97 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,33 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,45 à 1,65 (mt: 4H); de 1,85 à 2,00 (mt: 4H); de 2,30 à 2,70 (mt: 4H); 3,01 (mt: 4H); 3,92 (s: 3H); 3,94 (mt: 2H); 7,15 (mt: 1H); de 7,20 à 7,35 (mt: 5H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H).

voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-

propyl}-1-(2-phénylthio-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

20 Exemple 40

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin 4-yf)-propyl]-1-{2-(3-fluorophénylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique Un mélange de 0,2 g de 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl}-1-(2-phénylthio-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de 25 méthanol et 1,1 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond étut; granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en étuant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (90/9/0,9 en volumes) puis par un mélange

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,18 g d'acide 4-[3-(3chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3-fluoro-phénylthio)-éthyl]-

pipéridine-4-carboxylique.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF,COOD, 8 en ppm): de 1,50 à 1,75 (mt: 6H); 2,20 (d large, J = 14 Hz: 2H); 2,89 J= 12,5 Hz: 2H); 3,99 (s: 3H); 7,05 (t dédoublé, J= 9 et 2,5 Hz: 1H); de 7,15 à (t large, J = 12,5 Hz: 2H); 3,18 (mt: 2H); de 3,25 à 3,45 (mt: 4H); 3,54 (d large, 7,30 (mt: 2H); 7,38 (mt: 1H); 7,48 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,55 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,08 (d, J = 9 Hz: 1H); 9,00 (d, J = 2 Hz: 1H).

9

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phényithio-éthyl)pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange 4-carboxylate d'éthyle, 0,30 g de 3-fluoro-2-bromoéthylphénylsuifure, 0,18 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm3 d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression d'argon atmosphérique sur une cartouche de gel de le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,22 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridined'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénylthio-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle. 15 20 52

(q, J = 7 Hz: 2H); 6,94 (t large, J = 8,5 Hz:1H); de 7,05 à 7,20 (mt: 2H); de 7,25 à 1,33 (t large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,65 (mt: 4H); de 1,85 à 2,00 (mt: 4H); de 2,30 à 2,70 (mt: 4H); 3,02 (mt: 2H); 3,07 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 3,92 (s: 3H); 3,94 Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 0,98 (t, J = 7 Hz: 3H); 7,35 (mt: 2H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large:

8

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

322

Le 3-fluoro-2-bromoéthylphénylsulfure a éte préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 14.

Exemple 41

Acide 1-[2-(3,4-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}propyl]-pipéridine-4-carboxylique 'n

méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm3 de dioxanne, 3 cm3 de méthanol et 2,1 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux Un mélange de 0,38 g de 1-[2-(3,4-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-

successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm3 d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 μ ; masse 10 g), en éluant puis par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,3 g environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (90/9/0,9 en volumes) contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à d'acide 1-[2-(3,4-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc. 9 12

Spectre de R.M.N 'H (400 MHz, (CD₃), SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₃COOD, 8 en ppm) : de 1,50 à 1,75 (mt : 6H) ; 2,21 (d large, J = 14 Hz : 2H) ; 2,96 (t large, J = 13 Hz : 2H); 3,19 (t large, J = 6,5 Hz : 2H); de 3,50 à 3,65 (mt : 4H); 4,00 (s: 3H); 4,31 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 6,82 (mt: 1H); 7,11 (mt: 1H); 7,35 (mt:

20

1H); 7,50 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,57 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 8,09 (d, J = 9 Hz: 1H); 9,03 (d, J = 2 Hz: 1H). 25

1-[2-(3,4-Difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyi]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

4-carboxylate d'éthyle, 0,3 g de 4-(2-bromo-éthoxy)-1,2-difluoro-benzène, 0,18 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm3 d'acétonitrile Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-30

323

est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de 1-[2-(3,4-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

s

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₁₎SO d6, δ en ppm): 0,98 (t, J = 7 Hz: 3H);
 1,36 (t large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,65 (mt: 4H); 1,93 (d large, J = 12 Hz: 2H); 2,00 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 2,40 à 2,70 (mt: 4H); 3,02 (mt: 2H); 3,92 (s: 3H); 3,94 (q, J = 7 Hz: 2H); 3,99 (mt: 2H); 6,73 (mt: 1H); 7,03 (mt: 1H); de 7,25 à 7,35 (mt: 2H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s: 1H).

4-(2-Bromo-éthoxy)-1,2-difluoro-benzène

Un mélange de 15 g de 3,4-difluorophénol, 23,5 g de carbonaite de potassium et 60 cm² de 1,2-dibromoéthane dans 250 cm² d'acétonitrile est agité à une température voisine de 70°C pendant 18 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est filtre sur de la célite puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 8 cm; masse 400 g), en éluant par de l'éther de pétrole 40-60°C. Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) au voisinage de 40°C. On obtient 15,7 g de 4-(2-bromo-éthoxy)-1,2-difluoro-benzène, sous forme d'une huile.

20

25

Spectre infra-rouge (CCL):1609; 1516; 1264; 1253; 1215; 1206; 1162; 1019; 854 et 834 cm⁻¹.

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

Exemple 42

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

324

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quInolin-4-yl)-propy]-1-(2-phénoxy-éthyl)pipéridine-4-carboxylique Un mélange de 0,39 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénoxy-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 2,4 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 μ ; masse 10g), en éluant par un mélange chlorométhane-méthanol-ammoniaque (77/5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température

sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,33 g d'acide 4-[3-(3-fanco-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénoxy-éthyl)-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁)₅SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₂COOD, & en ppm): 1,36 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,50 å 1,70 (mt: 4H); 1,96 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,08 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); 2,62 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,71 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 3,05 (t large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,03 (t, J = 6 Hz: 2H); de 6,85 å 7,00 (mt: 3H); 7,29 (t large, J = 8 Hz: 2H); 7,35 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (s large: 1H).

20

25 4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-phénoxy-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,26 g de 2-bromoéthylphényléther, 0,181 g d'iodure de potassium et 0,737 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice

PCT/FR01/03559

325

(bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yi)-propyl]-1-(2-phénoxy-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

S

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₁),SO d6, δ en ppm): 0,99 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,37 (mt: 2H); de 1,45 à 1,65 (mt: 4H); de 1,85 à 2,10 (mt: 4H); de 2,35 à 2,75 (mt: 4H); 3,03 (mt: 2H); 3,93 (s: 3H); 3,96 (q. J = 7 Hz: 2H); 4,02 (mt: 2H); 6,90 (mt: 3H); 7,26 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 7,32 (s large: 1H); 7,38 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,95 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (s large: 1H).

Le 4(3-(3-filuoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

2

Exemple 43

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propy]]-1-[2-(3-fluoro-phénoxy)-15 éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,415 g de 4-[3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3-fluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 2,4 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de sitice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en éluant par un mélange et dichlorométhanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,34 g d'acide 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3-fluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

39

20

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

326

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CF₃COOD, & en ppm): 1,34 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,50 å 1,70 (mt: 4H); 1,96 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,08 (t large, J = 11Hz: 2H); 2,63 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,70 (d large, J = 11 Hz: 2H); 3,05 (t large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,06 (t, J = 6 Hz: 2H); de 6,70 å 6,90 (mt: 3H); de 7,25 à 7,40 (mt: 1H); 7,35 (d,

J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (s

large: 1H).

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3-fluoro-phénoxy)-éthyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

Un mélange de 0,4 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine4-carboxylate d'éthyle, 0,281 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-3-fluoro-benzène, 0,181 g
d'iodure de potassium et 0,737 g de carbonate de potassium dans 15 cm³
d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,43 g de 4-[3-fluoro-6-méthoxy-

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₂₎SO d6, δ en ppm): 0,98 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,35 (t large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,65 (mt: 4H); 1,92 (d large, J = 12 Hz: 2H); 2,00 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 2,30 à 2,70 (mt: 4H); 3,02 (mt: 2H); 3,91 (s: 3H); 3,94 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,01 (mt: 2H); de 6,65 à 6,80 (mt: 3H); de 7,20 à 7,30 (mt: 1H); 7,28 (s large: 1H); 7,36 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,38 (d, J = 9 Hz: 1H);

quinolin-4-yl}-propyl]-1-[2-(3-fluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate

1-(2-Bromo-éthoxy)-3-fluoro-benzène

1H); 8,65 (s large: 1H).

30 Un mélange de 8,6 g de 3-fluorophénol, 15,3 g de carbonate de potassium et 40,5 cm³ de 1,2-dibromoéthane dans 200 cm³ d'acétonitrile est agité, sous atmosphère inerte, à une température voisine de 70°C pendant 25 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, la suspension est filtrée, l'insoluble est rincé par 3 fois 50 cm³

327

d'acétonitrile puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'éther diéthylique puis filtre et les jus de filtration sont concentrés à sec comme dans les conditions précédentes. L'huile obtenue par évaporation est purifiée par chromatographie sous pression d'argon de 50 kPa sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20.45 µ; diamètre 4,5 cm; hauteur 22 cm), en éluant par de l'éther de pétrole 40-60°C. Les fractions 8 à 60 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) au voisinage de 40°C. On obtient 7,67 g de 1-(2-bromoéthoxy)-3-fluoro-benzène.

10 Spectre infra-rouge (CCL₄): 1616; 1596; 1492; 1279; 1265; 1168; 1140;1025; 853; 834 et 679 cm⁻¹.

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

Exemple 44

15 Acide 1-[2-(2,6-diffuoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,39 g de 1-[2-(2,6-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm² de dioxanne, 3 cm² de méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm² de dioxanne, 3 cm² de méthanol et 2,2 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm² d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en éluant par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77/5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,3 g d'acide 1-[2-(2,6-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-y))-

25

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

328

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂)₂SO d6, δ en ppm): 1,33 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,50 à 1,65 (mt: 4H); 1,91 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,65 (t large, J = 11 Hz: 2H); 2,60 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,63 (mt: 2H); 3,05 (mt: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,16 (t, J = 6 Hz: 2H); de 7,05 à 7,20 (mt: 3H); 7,35 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (s large: 1H).

1-{2-(2,6-Difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolIn-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle Un mélange de 0,4 g 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,304 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-3-fluoro-benzène, 0,181 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonirile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond étut; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,4 g de 1-[2-(2,6-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

20 Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₂), SO d6, δ en ppm): 0,97 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,26 (t large, J = 125 Hz: 2H); de 1,40 à 1,60 (mt: 4H); 1,88 (d large, J = 12 Hz: 2H); 1,98 (t large, J = 11 Hz: 2H); de 2,30 à 2,65 (mt: 4H); 3,00 (mt: 2H); 3,92 (s: 3H); 3,94 (mt: 2H); 4,11 (mt: 2H); de 6,95 à 7,10 (mt: 3H); 7,30 (s large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,93 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H).

25 Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11.

Le 1-(2-bromo-éthoxy)-3-fluoro-benzène a éte préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 15

Exemple 45

propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

30 Acide 1-[2-(2,3-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique

PCT/FR01/03559

329

Un mélange de 0,42 g de 1-[2-(2,3-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm² de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 2,4 cm² d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 17 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite successive de 30 kPa à 2,5 kPa et à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange dichlorométhane-métanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une cartouche de gel de silice (bond étut; granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en éluant par un mélange chloroforme-méthanol-ammoniaque (77,5/19,5/3). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées au dessicateur (10 kPa). On obtient 0,32 g d'acide 1-[2-(2,3-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-(3-diluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique sous la forme d'un solide blanc.

2

12

'n

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 1,34 (t large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,50 à 1,70 (mt: 4H); 1,96 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,09 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); 2,65 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,71 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 3,305 (mt: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,16 (t, J = 6 Hz: 2H); de 6,90 à 7,20 (mt: 3H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (s large: 1H).

1-[2-(2,3-Difluoro-phénoxy)-éthyl] 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

Un méhange de 0,4 g 4-[3-4]-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,3 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,3-difluoro-benzène, 0,181 g d'iodure de potassium et 0,74 g de carbonate de potassium dans 15 cm³ d'acétonitrile est agité pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chomatographie sous pression atmosphérique sur une cartouche de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 µ; masse 12 g), en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont rémuies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,43 g de 1-[2-(2,3-difluoro-phénoxy)-éthyl]-4-[3-1]-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

. ଛ

52

WO 02/40474 - PCT/FR01/03559

330

Spectre de R.M.N. ¹H (500 MHz, (CD₁₎;SO d6, δ en ppm): 0,99 (mt: 3H); 1,34 (mt: 2H); de 1,40 à 1,60 (mt: 4H); 1,93 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,95 à 2,10 (mt: 2H); de 2,45 à 2,70 (mt: 4H); 3,02 (mt: 2H); 3,93 (s: 3H); 3,95 (mt: 2H); 4,12 (mt: 2H); de 6,85 à 7,05 (mt: 2H); 7,09 (mt: 1H); 7,31 (s large: 1H); 7,37 (d large, J = 9 Hz: 1H); 7,94 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,66 (s large: 1H).

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

S

a éte préparé dans l'exemple 11.

Le 1-(2-bromo-éthoxy)-2,3-difluoro-benzène a éte préparé dans l'exemple 17.

Exemple 46

10 Acide 4-{3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thien-2-yl)-thioéthyl]plpéridine-4-carboxylique

thioéthyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 65 cm² de dioxanne, 65 cm³ de soude 5N au mélange réactionnel qui est agité au voisinage de 70°C pendant 6 heures colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 6 cm; hauteur 30 cm), en concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le méthanol et 8 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 20 heures. Il est ajouté 8 cm³ d'une solution aqueuse de supplémentaires. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm3. Les fractions 8 à 24 sont réunies, solide blanc est repris par 60 cm3 d'éther diisopropylique et agité pendant 18 heures à une température voisine de 20°C. La suspension est filtrée, lavée par 3 fois 15 cm3 d'éther diisopropylique, essorée puis séchée sous pression réduite (10 kPa) aux environs de 50°C. On obtient 0,8 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thien-2-yl)-thioéthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc Un mélange de 1,29 g de 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thien-2-yl)-15 25 20

30 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): 1,27 (mt: 2H); 1,56 (mt: 4H); de 1,85 à 2,05 (mt: 4H); 2,44 (t large, J = 7 Hz: 2H); 2,57 (mt: 2H);

fondant à 180°C.

PCT/FR01/03559

331

2,90 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,06 (mf: 2H); 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz: 1H); 7,17 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz: 1H); 7,71 (t large, J = 7,5 Hz: 1H); 7,77 (t large, J = 7,5 Hz: 1H); 8,08 (d large, J = 7,5 Hz: 1H); 8,15 (dlarge, J = 7,5 Hz: 1H); 8,15 (dlarge, J = 7,5 Hz: 1H); 8,18 (dlarge, J = 7,5 Hz: 1H); 8,19 (dlarge, J = 7,5 Hz: 1H);

5 4-[3-(3-Fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thien-2-yl)-thioéthyl]-pipéridine-4carboxylate d'éthyle A un mélange de 1,8 g de monochlorhydrate 1-(2-chloro-éthyl)-4-(3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,48 cm³ de thiophène-2-thiol, 2,8 g de carbonate de potassium et 0,75 g d'iodure de potassium dans 200 cm³

- d'actonitrile anhydre est agité sous atmosphère inerte pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, la suspension est filtrée, lavée par 3 fois 30 cm³ d'acétonitrile puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 6 cm; hauteur 30 cm) en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 50 cm². Les fractions 25 à 52 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,3 g de 4-{3-fluoro-quinolin-4-y})-propyl}-1-{12-(thiophèn-2-yithio)-éthyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur orangée.
- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 0,99 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,34 (t très large, J = 13 Hz: 2H); 1,56 (mt: 4H); de 1,85 à 2,00 (mt: 4H); 2,45 (t large, J = 7 Hz: 2H); 2,59 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 2,90 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,07 (t large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,95 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,04 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz:
 - 25 IH); 7,17 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz: 1H); 7,60 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz: 1H); 7,70 (tlarge, J = 7,5 Hz: 1H); 7,77 (t dedouble, J = 7,5 Hz: 1H); 8,08 (d large, J = 7,5 Hz: 1H); 8,13 (d large, J = 7,5 Hz: 1H); 8,89 (d, J = 1 Hz: 1H).

Chlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-4-{3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

30 A une solution de 1,55 g de 4-{3-{3-fluoro-quinolin-4-yl}-propy]}-1-{2-hydroxyéthyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 35 cm³ de dichlorométhane, on ajoute sous agitation à une température voisine de 20°C, 1,2 cm³ de chlorure de thionyle dans 5 cm³ de dichlorométhane. Après 42 heures d'agitation à une température

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

332

voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (1,2 kPa) aux environs de 50°C. La meringue obtenue est reprise par 3 fois 100 cm³ de cyclohexane, concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C, séchée à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient 1,8 g de monochlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un solide de couleur crème.

'n

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₃SO d6, δ en ppm): 1,03 (t, J = 7 Hz: 3H); de 1,45 à 2,10 (mt: 6H); 2,16 (d large, J = 14 Hz: 2H); de 2,70 à 3,00 (mt: 2H); 3,12 (mt: 2H); de 3,40 à 3,55 (mt: 4H); de 3,95 à 4,10 (mt: 4H); 7,72 (t large, J = 7,5 Hz: 1H); 7,79 (t large, J = 7,5 Hz: 1H); 8,92 (s large: 1H); de 10,10 à 10,35 (mf: 1H).

4-[3-(3-Fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-hydroxy-éthyl)-pipéridine-4carboxylate d'éthyle

- and the solution de 4,4 g de 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4carboxylate d'éthyle dans 100 cm³ d'acétonitrile anhydre on ajoute à une température
 voisine de 20°C, sous une vive agitation et atmosphère inerte, 1,14 cm³ de
 2-iodoéthanol et 1,9 g de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est agité
 pendant 18 heures au voisinage de 20°C, filtré, lavé par 3 fois 30 cm³ d'acétonitrile.

 20 Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine
- Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 5 cm; hauteur 32 cm) en éluant par du dichlorométhanc-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm². Les fractions 8 à 12 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 3,5 g de 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-
 - 25 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 3,5 g de 4{3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-hydroxy-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur orangée.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂), SO d6, δ en ppm): 0,99 (t, J = 7 Hz: 3H);
30 1,36 (mt: 2H); 1,57 (mt: 4H); de 1,85 à 2,05 (mt: 4H); 2.29 (t, J = 6,5 Hz: 2H);
2,61 (d mt, J = 12 Hz: 2H); 3,08 (t large, J = 6 Hz: 2H); 3,45 (mt: 2H); 3,96 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,3.1 (t, J = 5,5 Hz: 1H); 7,70 (t large, J = 7,5 Hz: 1H); 7,77 (t

333

dedouble, J = 7,5 et 1,5 Hz: 1H); 8,08 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz: 1H); 8,14 (dd, J = 7,5 et 1,5 Hz: 1H); 8,19 (dd, J = 1,5 et 1,5 Hz: 1H); 8,89 (d, J = 1 Hz: 1H).

4-[3-(3-Fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

anhydre, on ajoute précautionneusement 50 cm³ d'une solution de d'acide lavée par 5 fois 50 cm3 d'éther diéthylique et le solide est séché au dessicateur sous organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, reprises avec du noir température voisine de 50°C. On obtient 4,7 g de 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-A une solution de 8,7 g de 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(tertbutyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 150 cm3 de dioxanne chlorhydrique dans le dioxanne à une concentration de 4 M et la température est maintenue en-dessous de 30°C lors de l'addition. Après 18 heures d'agitation au voisinage de 20°C, la suspension est diluée par 250 cm3 d'éther diéthylique, filtrée, pression réduite (2 kPa) et à une température voisine de 20°C. Le solide est repris par 50 cm3 d'eau et l'on ajoute une solution de soude aqueuse 5N pour que le pH soit aux environs de 10 puis l'on extrait par 5 fois 100 cm³ d'éther diéthylique. Les phases végétal (3S), filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur orangée. ī 9 15

Spectre de masse : El m/z=344 M° m/z=288 C₁₁H₁₉FNO₂ · m/z=184 C₁₀H₁₈NO₂ · m/z=184

pic de base m/z=161 CloH,FN*

4-[3-(3-Fluoro-quinolin-4-yl)-propyl|-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4carboxylate d'éthyle

On refroidit, à une température voisine de -30°C, 17,7 g de 4-allyl-1-(terrbutyloxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 200 cm³ de
tétrahydrofuranne et l'on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 135 cm³
d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo-[3,3,1]-nonane dans le tétrahydrofurane. Après
l'addition, la température du mélange est ramenée aux environs de 20°C et l'on agite
pendant 2 heures. On ajoute 14,8 g de 3-fluoro-4-iodo-quinoline dans 430 cm³ de
tétrahydrofurane, 1,3 g de chlorure de palladium diphéxylphosphino ferrocène, 29,8 g
de phosphate de potassium tribasique. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au
voisinage de 70°C pendant 20 heures. Après refroidissement à une température
voisine de 20°C, la masse réactionnelle est filtrée, lavée par 3 fois 100 cm³ de

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

334

tétrahydrofurane. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par 500 cm² d'éther diéthylique, l'insoluble est lavé par 3 fois 100 cm² d'éther diéthylique et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C.

- 2. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie, sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 6 cm; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhane-acétate d'éthyle (90/10 en volumes), et en recueillant des fractions de 120 cm². Les fractions 30 à 76 sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 13,7 g de
 - 10 4-[3-(3-fluoro-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(ierr-butyloxycarbonyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur orangée.

Spectre de masse: EI m/z-444 M⁻· m/z=388 [M - tBu]⁻· m/z=343 [M - BOC]⁺
BOC]⁺
m/z=288 C₁·H₁₉FNO₂⁺· m/z=184 C₁₀·H₁₁NO₂⁺

m/z=161 C₁₀H₈FN m/z=57 C₄H₉+

3-Fluoro-4-iodo-quinoline

15

On refroidit, à une température voisine de -75°C, 17,3 cm³ de diisopropylamine dans 650 cm3 de tétrahydrofurane et l'on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte 76 cm3 d'une solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane en maintenant la température aux environs de -70°C. Après une agitation de 20 minutes à une dans 200 cm3 de tétrahydrofurane. La solution obtenue est agitée pendant encore 4 heures à -75°C, puis l'on ajoute une solution de 32,2 g d'iode bisublimé dans -40°C, le mélange réactionnel est hydrolysé par 200 cm³ d'un mélange tétrahydrofurane-eau (90/10 en volumes) puis 200 cm3 d'une solution saturée de chlorure de sodium. Au voisinage de 20°C, le mélange est dilué par 300 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 2 fois 250 cm³ d'une solution saturée en chlorure de sodium. La pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de dichlorométhane et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 45 à 80 sont température voisine de -75°C on ajoute une solution de 11,9 g de 3-fluoro-quinoline 150 cm³ de tétrahydrofurane. Après 2 heures d'agitation à une température voisine de phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, concentrée à sec sous silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 10 cm; hauteur 30 cm), en éluant avec du réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine 20 9 25

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

335

de 40°C. On obtient 15,1 g de 3-fluoro-4-iodo-quinoline, sous forme d'un solide de couleur crème fondant à 110°C.

Spectre de masse: El m/z=273 M⁺ pic de base m/z=146 [M-1]⁺

3-Fluoro-quinoline

nitrite de sodium dans 20 cm³ d'eau distillée et le mélange réactionnel est ainsi agité pendant 30 minutes. La suspension est filtrée, essorée, lavée par 3 fois 30 cm³ d'acide reprise dans 110 cm3 d'eau et l'on alcalinise par addition lente aqueuse est extraite par 5 fois 100 cm3 d'éther diéthylique et les phases organiques sont réunics, lavées par 2 fois 50 cm3 d'eau, séchées sur du sulfate de magnésium et reprises avec du noir végétal (3S), filtrées, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 45°C. L'huile est reprise par 50 cm³ d'un mélange éther de pétrole 40-60°C-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et l'insoluble est filtré, rincé par 2 fois 25 cm³ d'un mélange éther de pétrole 40-60°C-acétate (granulométrie 20-45 µ; diamètre 5 cm; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange A 100 cm³ d'acide tétrafluoroborique refroidi aux alentours de 0°C, il est ajouté précautionneusement sous une vive agitation, 23,5 g d'amino-3-quinoline, 12,1 g de tétrafluoroborique glacée, 50 cm³ d'éthanol glacée et 4 fois 30 cm³ d'éther diéthylique. Le solide est séché au dessicateur (2 kPa) au voisinage de 20°C puis repris dans 200 cm³ de toluêne et chauffé à une température voisine de 90°C pendant I heure et sous agitation. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle est décantée et l'huile insoluble est lavée par 3 fois 100 cm³ de toluène d'hydrogénocarbonate de sodium pour que le pH soit aux alentours de 8. La phase d'éthyle (90/10 en volumes), séché au dessicateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice éther de pétrole 40-60°C-acétate d'éthyle (90/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm3. Les fractions 20 à 31 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 13 g de 3-fluoro-quinoline, sous forme d'un liquide incolore. S 2 15 20 25

EI m/z=147 M². pic de base m/z=127 [M - HF]². m/z=120 [M - HCN]² Spectre de masse:

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

Le 4-allyl-1-(tert-butoxycarbonyl)-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 1.

Exemple 47

yloxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse On prépare le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(pyridin-2incolore. 'n

1,39 (t très large, J = 12 Hz: 2H); 1,51 (mt: 2H); 1,68 (mt: 2H); de 1,90 à 2,15 (mt: 4H); 2,60 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,70 (d large, J = 12 Hz: 2H); 3,16 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,95 (s: 3H); 3,99 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,31 (t, J = 6 Hz: 2H); 6,78 (d, J = 8 Hz: 1H); 6,96 (dd large, J = 7,5 et 5 Hz: 1H); 7,37 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,45 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 1,04 (t, J = 7 Hz: 3H); (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,69 (ddd, J = 8 – 7,5 et 2 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: (H); 8,14 (dd large, J = 5 et 2 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H). 2

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(pyridin-2-yloxy)éthyl]-pipéridine-4-carboxylique 15

(pyridin-2-yloxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 5 cm³ de dioxanne, 5 cm3 de méthanol et 1 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 21 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 60°C. Le résidu est repris par 5 cm³ d'un mélange de Un mélange de 0,12 g de 4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-{2-20

dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes) puis purifié par

chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice

- (granulométrie 70-200 μ ; diamètre 1,5 cm ; masse 20 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. La meringue est reprise par 2 cm³ de méthanol, filtrée, lavée par 1 cm³ de méthanol et 2 cm³ d'éther diéthylique puis séchée à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) aux environs de 50°C. On obtient 0,115 g d'acide 4-[3-52
- 4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant aux environs de 70°C en (3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(pyridin-2-yloxy)-éthyl]-pipéridinecollant. 30

233

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁),SO d6, δ en ppm): de 1,20 à 1,80 (mt: 6H); 1,98 (d très large, J= 13,5 Hz: 2H); 2,09 (t très large, J= 11 Hz: 2H); 2,60 (t, J= 6 Hz: 2H); 2,67 (mt: 2H); 3,16 (mt: 2H); 3,98 (s: 3H); 4,32 (t, J= 6 Hz: 2H); 6,80 (d, J= 8 Hz: 1H); 6,96 (ddd, J= 7,5 - 5 et 1 Hz: 1H); 7,39 (s large: 1H); 7,45 (dd, J= 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,70 (ddd, J= 8 - 7,5 et 2 Hz: 1H); 7,97 (d, J= 9 Hz: 1H); 8,16 (dd large, J= 5 et 2 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H).

Exemple 48

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin 4-yf)-3-(R_sS)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylihio)-éthyl]-pipéndine-4-carboxylique

10 Un mélange de 0,07 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phérylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 0,9 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est porté à une température voisine de 70°C pendant 4 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est chromatographié sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; masse 10 g), en éluant par un mélange dichlorométhaneméthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes). Les fractions 10 à 15 sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,04 g de d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD)₁)SO d6, δ en ppm): de 1,20 à 2,60 (mt: 12H); 2,66 (mt: 2H); 3,03 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,93 (s: 3H); 6,38 (mt, J₁₁ = 48 Hz: 1H); 7,05 (mt: 1H); de 7,20 à 7,40 (mt: 2H); 7,52 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,56 (d, J = 9,54 Hz: 1H); 8,04 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,75 (s large: 1H); de 12,30 à 12,70 (mf étalé: 1H);

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,S-difluoro-phénylthlo)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle

A une solution de 0,25 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-30 hydroxy-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle dans 10 cm³ de dichlorométhane on ajoute sous agitation et sous atmosphère

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

338

inerte, à une température voisine de 5°C, 0,1 cm³ de trifluonure de diéthylaminosulfure. Après 7 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; masse: 15 g), en éluant par 60 cm³ de dichlorométhane, puis par 45 cm³ d'un mélange de acétate d'éthyle-dichlorométhane (2/8 en volumes) puis par 210 cm³ d'un mélange de acétate d'éthyle-dichlorométhane (2/8 en volumes) puis par 210 cm³ d'un mélange de acétate d'éthyle-dichlorométhane (3/7 en volumes) puis par 210 cm² d'un mélange de acétate d'éthyle-dichlorométhane (3/7 en volumes) puis par de l'acétate d'éthyle. Les fractions 24 à 26 sont réunies puis concentrées à sec

puis par 30 cm² d'un melange de acctaix d'etnyle-dichlorométhane (2/8 cm volumes) puis par 210 cm³ d'un mélange de acétaix d'éthyle-dichlorométhane (3/7 cn volumes) puis par de l'acétaix d'éthyle. Les fractions 24 à 26 sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,08 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]- pipéridine-4-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile épaisse jaune.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₁)₂SO d6, δ en ppm): de 1,20 à 2,60 (mt: 12H); de 2,55 à 2,75 (mt: 2H); 3,11 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,54 (s: 3H); 3,93 (s: 3H); 6,36 (mt, $J_{HF} = 48$ Hz: 1H); 7,05 (mt: 1H); de 7,15 à 7,35 (mt: 2H); de 7,45 à 7,55 (mt: 2H); 8,03 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,75 (s: 1H).

20 4-[3-(3-Chloro-G-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénythio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle

Un mélange de 1,75 g de dichlorhydrate de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle, 0,95 g de 2-(2-bromo-éthylthio)-1,4-difluoro-benzène, 0,622 g d'iodure de potassium et 3,11 g de carbonate de potassium

dans 30 cm³ d'acétonitrile et 20 cm³ de dimétylformamide est chauffé sous agitation pendant 18 heures à une température voisine de 85°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est filtré sur célite puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par de l'eau et de l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfaite de magnésium, filtrée puis concentrée à sec comme ci-dessus. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhano-méthanol (97,5/2,5 en volumes). Les fractions contenant

le produit sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que

PCT/FR01/03559

339

On obtient 0,6 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)hydroxy-propyl]-1-{2-(2,5-difluoro-phénylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate méthyle.

3H); 3,87 (s: 3H); 5,41 (mt: 1H); 6,10 (mf: 1H); 7,04 (mt: 1H); de 7,15 à 7,35 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃);SO d6, δ en ppm): de 1,20 à 2,15 (mt: 10H); de 2,45 à 2,55 (mt: 2H); 2,64 (mt: 2H); 3,12 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,47 (s: (mt : 2H); 7,45 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,13 d très large, J = 2,5 Hz : 1H; 8,66 (s: 1H).

'n

Le 2-(2-bromo-éthylthio)-1,4-difluoro-benzène peut être obtenu par application de la méthode décrite dans l'exemple 14.

9

Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-pipéridin-4carboxylate de méthyle a éte préparé l'exemple 49.

Exemple 49

Acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5diffuoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique 15

3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 1 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (granulométrie 70-200 µ; masse 25 g), en éluant par 60 cm³ d'un mélange dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,5 en volumes), puis d'un mélange propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans est porté à une température voisine de 70°C pendant 4 heures. Après refroidissement (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est chromatographié sous une pression atmosphérique de 60 kPa, sur un bond élut de 60 cm3 de gel de silice dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/2 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que Un mélange de 0,15 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoroci-dessus. On obtient 0,04 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)fluoro-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, forme d'un solide blanc. 20

25

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm): de 1,20 à 2,40 (mt: 10H); 2,65 (t, J = 6 Hz: 2H); 2,72 (mt: 2H); 3,93 (s: 3H); 4,03 (t, J = 6 Hz: 2H); 8

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

6,37 (mt, J_{HP} = 48 Hz: 1H); 6,75 (mt: 1H); 7,14 (mt: 1H); 7,25 (mt: 1H); 7,52 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,56 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 8,03 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,75 (d, J=1 Hz: 1H).

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5distuoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle

propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle dans est extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de 20 cm3 de dichlorométhane on ajoute sous agitation et sous atmosphère inerte, à une température voisine de 3°C 0,2 cm³ de trisluorure de diéthylaminosulfure. Après 7 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on ajoute au mélange réactionnel une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase aqueuse magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une A une solution de 0,5 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-2

température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; diamètre 1,5 cm; masse: 15 g), en éluant par un mélange de acétate d'éthyle-éther de pétrole (40-60°C) (8/2 en volumes). Les fractions 9 à 11 sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,21 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin 4-yl)-3-(R,S)-fluoro-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-12

4-carboxylate de méthyle, sous forme d'une huile épaisse jaune. 50

Présence d'une impureté m'=532. m/z=551 Spectre de masse: DCI

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-[2-(2,5difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle

d'acétonitrile et 20 cm³ de diméthylformamide est chauffé sous agitation à une température voisine de 85°C pendant 17 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, la suspension est filtrée sur célite, le filtrat est concentré repris par du dichlorométhane et de l'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée, concentrée à sec comme dans les conditions Un mélange de 1,55 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-hydroxy-propyl]pipéridin-4-carboxylate de méthyle, 1,03 g de 1-(2-bromo-éthoxy)-2,5-difluorobenzène, 0,65 g d'iodure de potassium et 2,7 g de carbonate de potassium dans 30 cm³ à sec sous pression réduite (2 kPa) au voisinage de 40°C. Le résidu d'évaporation est 25 30

PCT/FR01/03559

341

précédentes. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 μ; diamètre 4 cm), en éluant par un mélange de dichlorométhanc-méthanol (97/3 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa), à une température voisine de 40°C selon les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 0,5g de 4-[3-4(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-1-[2-(2,5-difluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de méthyle.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, 5 en ppm): de 1,20 å 2,20 (mt: 10H); de 2,60 à 2,80 (mt: 2H); 2,64 (t, J = 6 Hz: 2H); 3,48 (s: 3H); 3,88 (s: 3H); 4,12 (t, J = 6 Hz: 2H); 5,40 (mt: 1H); 6,10 (s large: 1H); 6,74 (mt: 1H); 7,13 (mt: 1H); 7,24 (mt: 1H); 7,44 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,14 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 1,86 (s: 1H);

10

4-{3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl}-pipéridin-4-carboxylate de méthyle

susfurique dans 100 cm3 de méthanol est chauffé à une température voisine de 80°C à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 10 cm3 d'eau, alcalinisé à pH=11 avec une solution de bicarbonate de sodium saturée puis avec une solution de carbonate de sodium saturée et concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 2 cm; volume 80 cm³), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanol-ammoniaque (12/3/0,5 en volume). Les fractions propyl]-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridin-carboxylate de méthyle et 2,3 cm3 d'acide pendant 1 heure et demie. Après refroidissement le mélange réactionnel est concentré 8 à 20 sont réunies puis concentrées à sec selon les mêmes conditions que ci-dessus. On obtient 1,37 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-Un mélange de 2,95 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxypropyl]-pipéridin-4-carboxylate de méthyle, sous forme de meringue crème. 15 . 20 25

Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): de 1,10 à 1,45 (mt: 3H);

de 1,55 à 1,75 (mt: 1H); de 1,80 à 2,05 (mt: 4H); 2,40 (mt: 2H); 2,72 (mt: 2H);

3,50 (s: 3H); 3,90 (s: 3H); 5,42 (t large, J = 6,5 Hz: 1H); 6,09 (mt: 1H); 7,45 (d4, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,15 (d, J = 3 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H).

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

.

4-[3-(3-Chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-3-(R₄S)-bydroxy-propy!]-(tertbutyloxycarbony!)-pipéridin-carboxylate de méthyle Une solution de 5 g de 4-[3-4]-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-{(terrbutyloxycarbonyl}-pipéridin-4-carboxylate d'éthyle dans 400 cm³ de diméthylsulfoxyde et de 120 cm³ de terr-butanol est agité sous atmosphère saturée en oxygène à une température voisine de 20°C. Après 5 minutes une solution de 2,8 g de terr-butylate de potassium dans 30 cm³ de terr-butanol est ajoutée au mélange réactionnel. Après 2 heures de barbotage d'oxygène on ajoute délicatement 300 cm³ d'eau glacée et 3,5 cm³ d'acité acétique. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 200 cm³ de dichlorométhane. Est phases organiques sont réunies, lavées par 4 fois 1 dm³ d'eau 1 a nhsee meanine est concentrée à ses cous pression réduite (2 kpa) à

10 200 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées par 4 fois I dm³ d'eau. La phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 200 cm³ d'éther diéthylique, filiré, lavé avec 20 cm³ d'éther diéthylique puis séché au dessicateur sous pression réduite (0,1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 3 g de 4-[3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-y])-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-(terr-butyloxycarbonyl)-

6-méthoxy-quinolin 4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-propyl]-(tert-butyloxycarbonyl)pipéridin-carboxylate de méthyle, sous forme d'un solide blanc fondant à 222°C. Spectre de R.M.N.¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, δ en ppm) : de 1,10 à 1,50 (mt : 3H); 1,39 (s : 9H); 1,70 (mt : 1H); de 1,80 à 2,10 (mt : 4H); 2,81 (mt : 2H); 3,69 (mt : 2H); 3,89 (s : 3H); 5,41 (d4, J = 9 et 5 Hz : 1H); de 5,80 à 6,30 (mf étalé : 1H); 7,44 (d4, J = 9 et 3 Hz : 1H); 8,16 (d, J = 3 Hz : 1H); 8,65 (s :

Le 1-(2-bromo-éthoxy)-2,5-difluoro-benzène a éte préparé dans l'exemple 16.

(H); de 12,00 à 12,90 (mf étalé: 1H).

20

Le 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-yl}-propyl]-1-(*ter*a-butoxycarbonyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 5.

Exemple 50

25

On prépare le 4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl}-1-{2-(thiazol-2-yloxy)-éthyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂)₂SO d6, δ en ppm): 1,05 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,40 (t très large, J = 12 Hz: 2H); 1,53 (mt: 2H); 1,69 (mt: 2H); de 1,90 à 2,15 30 (mt: 4H); 2,64 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 2,70 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 3,16 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,01 (q, J = 7 Hz: 2H); 4,42 (t, J = 5,5 Hz: 2H);

343

7,04 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,17 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,37 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,46 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,67 (s: 1H).

Acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl}-1-{2-(thiazol-2-yloxy}éthyl}-pipéridine-4-carboxylique

- 9 cm3 de méthanol et 2 cm3 d'une solution aqueuse de soude 5N est porté à une de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est chromatographié sous une méthanol (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies 5 cm² d'acétate d'éthyle, agité pendant 1 heure à une température ambiante puis filtré yloxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant à température voisine de 60°C pendant 20 heures. Après refroidissement aux environs pression d'argon de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. Le résidu obtenu est repris dans et rincé avec 3 fois 3 cm3 d'acétate d'éthyle puis 3 fois 3 cm3 de pentane. On obtient Un melange de 0,68 g de 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiazol-2-yloxy)-éthyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 7 cm3 de dioxanne, diamètre 2.2 cm; masse 20 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-0,27 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-уl)-propyl]-1-[2-(thiazol-2-'n 2 15
- 20 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD,),SO d6, δ en ppm): 1,39 (t large, J = 12Hz: 2H); de 1,50 à 1,65 (mt: 2H); 1,71 (mt: 2H); 1,98 (d large, J = 12 Hz: 2H); 2,12 (mf: 2H); de 2,60 à 2,85 (mt: 4H); 3,17 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,45 (t trèslarge, J = 5,5 Hz: 2H); 7,05 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,18 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,37 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,46 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H
 - 25 IH); 8,68 (s:1H); de 11,80 à 12,70 (mf étalé:1H).

Exemple 51

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(4,5-dibydro-thiazol-2-ytthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxyiique

Un mélange de 0,15 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(4,5-30 dihydro-thiazol-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 5 cm³ de dioxanne, 5 cm³ de méthanol et 1 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est porté à

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

344

ume température voisine de 75°C pendant 20 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (bond élut; granulométrie 70-200 μ; masse 7 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-méthanol-ammoniaque (40/5/0,,5 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C puis séchées à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) aux environs de 50°C. On obtient 0,1 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(4,5-dihydro-thiazol-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD,),SO d6, δ en ppm): 1,33 (t très large, J = 11,5 Hz: 2H); 1,61 (mt: 4H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H); de 2,45 à 2,60 (mt: 2H); 2,63 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); 3,05 (mt: 2H); 3,19 (t, J = 6,5 Hz: 2H); 3,44 (t, J = 8 Hz: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,15 (t, J = 8 Hz: 2H); 7,35 (s large: 1H); 7,40 (d large, J = 9 Hz: 1H); 8,69 (s large: 1H).

4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(4,5-dihydro-thiazol-2ylthio}-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est repris par de saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. A une solution de 0,18 g de 2-mercaptothiazoline, de 0,06 g d'hydrure de sodium à 10 % dans 10 cm3 de diméthylformamide on ajoute le résidu d'évaporation puis on aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est repris par de l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est 2-mercaptothiazoline, 0,63 cm3 de tréthylamine dans 10 cm3 de diméthylformamide est agité sous atmosphère inerte pendant 23 heures à une température voisine de 80°C. l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lavé avec une solution de chlorure de sodium chauffe à une température voisine de 80°C pendant 15 heures. Après refroidissement Un mélange de 0,7 g de dichlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,18 g 20 25 30

purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de

SPE

silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 2 cm; masse 40 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane-éthanol (95/5 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 11 à 24 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,15 g 4-[3-(3-filuoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(4,5-dihydro-thiazol-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile brune.

ß

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD₂COOD d4, δ en ppm): 1,06 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,41 (mt: 2H); de 1,50 à 1,70 (mt: 4H); 1,98 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 2,14 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); 2,66 (t, J = 7 Hz: 2H); 2,80 (d tvès large, J = 11,5Hz: 2H); 3,04 (t large, J = 6,5 Hz: 2H); 3,21 (t, J = 7 Hz: 2H); 3,42 (t, J = 8 Hz: 2H); 3,94 (s: 3H); 3,97 (q, J = 7 Hz: 2H); 3,42 (t, J = 8 Hz: 2H); 3,94 (s: 3H); 7,38 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,86 (d, J = 1,5 Hz: 1H);

2

Dichlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-15 propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle A une suspension de 0,6 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-hydroxy-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 10 cm³ de dichlorométhane sous agitation, on ajoute goutte à goute 5,73 cm³ de chlorure de thionyle au voisinage de 20°C et l'ensemble est agité pendant 24 heures à une température voisine de 20°C.

20 Le mélange réactionnel est concenté à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 3 fois 30 cm³ de cyclohexane et évaporé à sec comme dans les conditions précédentes. On obtient 0,67 g de dichlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'un solide beige.

- 25 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃), SO d6, δ en ppm): 1,05 (t, J = 7 Hz: 3H); de 1,45 à 2,00 (mt: 6H); 2,19 (d large, J = 14 Hz: 2H); de 2,75 à 2,95 (mt: 2H); 3,09 (mt: 2H); de 3,40 à 3,60 (mt: 4H); de 3,95 à 4,15 (mt: 2H); 3,96 (s: 3H); 4,05 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,37 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,42 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,99 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,73 (s large: 1H); 10,00 (mf: 1H).
- 30 Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-hydroxy-éthyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle est préparé par analogie avec la méthode décrite dans l'exemple 46.

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

346

Exemple 52

Acide 4-[3-(3-Aucro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl|-1-[2-(3,4,5-trifluorophénoxy)-éthyl|-pipéridine-4-carboxylique Un mélange de 0,8 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,4,5-

trifluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 50 cm³ de dioxanne, 50 cm³ de méthanol et 4,4 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est agité à une 6 heures au voisinage de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ; diamètre 4 cm; hauteur 20 cm), en éluant par un mélange de chloroforme-méthanolammoniaque (12/3/0,5 en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les environs de 50°C. On obtient 0,59 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme température voisine de 70°C pendant 18 heures. Il est ajouté de nouveau 4,4 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N au mélange réactionnel qui est agité pendant réactionnelle est concentrée à sec sous pression réduite (1,1 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression fractions 8 à 19 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et séchées à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) aux d'un solide blanc fondant aux environs de 120°C. S 2 15

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃), SO d6, δ en ppm): 1,32 (t très large, J = 12 Hz: 2H); 1,59 (mt: 4H); 1,95 (d large, J = 12 Hz: 2H); 2,07 (t large, J = 11 Hz: 2H); 2,59 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 2,68 (d très large, J = 11 Hz: 2H); 3,94 (mt: 2H); 3,95 (s: 3H); 4,03 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 6,97 (mt: 2H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,36 (dd, J = 9 tz; 1H); 8,69 (s large: 1H).

25 4-{3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl}-1-{2-(3,4,5-trifluoro-phénoxy)éthyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle Un mélange de 0,62 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin 4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,505 g de 5-(2-bromo-éthoxy)-1,2,3-trifluoro-benzène, 0,34 g d'iodure de potassium et 1,14 g de carbonate de potassium dans 80 cm³ d'acétonitrile

30 est agité sous atmosphère inerte pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, la suspension est filtrée et l'insoluble est lavé par 3 fois 30 cm² d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression

747

reduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre 3 cm; hauteur 21 cm), en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 40 cm³. Les fractions 9 à 24 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 0,8 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(3,4,5-trifluoro-phénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse de couleur jaune claire.

S

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD.),SO d6, δ en ppm): 0,99 (t, J = 7 Hz: 3H); 1,37 (t très large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H); 2,59 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 2,69 (d large, J = 12 Hz: 2H); 3,04 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,94 (s: 3H); 3,97 (g, J = 7 Hz: 2H); 4,03 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 6,97 (mt: 2H); 7,33 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,39 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,97 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,69 (s large: 1H).

2

15 Le 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl}-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 11. Le 5-(2-bromo-éthoxy)-1,2,3-trifluoro-benzène a éte préparé par application de la méthode décrite dans l'exemple 13.

Exemple 53

20 Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiazol-2-ylthio)éthyl]-pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,15 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl}-1-[2-(thiazol-2-yllhio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 3 cm³ de dioxanne, 3 cm³ de méthanol et 1 cm³ d'ume solution aqueuse de soude 5N est agité à une température voisine de 70°C pendant 18 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, la masse réactionnelle est concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 50°C. Le résidu est repris par 2 fois 20 cm³ de toluène puis concentré à sec comme dans les conditions précédentes. Le solide est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (bond élut ; granulométrie 70-200 µ; masse 7 g), en éluant par un mélange de chloroformeméthanol-ammoniaque (84/14/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 5 cm³.

52

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

348

Les fractions 8 à 19 sont réunies, concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C puis séchées à l'étuve sous pression réduite (10 kPa) aux environs de 50°C. On obtient 0,114 g d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiazol-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 1,31 (t large, J = 12 Hz: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H); 2,58 (t, J = 7 Hz: 2H); 2,65 (d large, J = 12 Hz: 2H); 3,04 (mt: 2H); de 3,25 à 3,45 (mt: 2H); 3,95 (s: 3H); 7,34 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,39 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,63 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,71 (d, J = 3,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,68 (d, J = 1 Hz: 1H).

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(thiazol-2-yithio)-éthyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle

10

suspension est filtrée et l'insoluble est lavé par de l'acétonitrile. Le filtrat est méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, 0,183 g de 2-mercaptothiazole, 0,21 g d'iodure de potassium et 0,88 g de carbonate de potassium dans 50 cm3 d'acétonitrile est agité sous atmosphère inerte pendant 18 heures à une température voisine de 70°C. Après refroidissement aux environs de 20°C, la concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris par un mélange d'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C (8/2 en volumes), filtré et le filtrat est purifié par chromatographie sous pression atmosphérique sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200 µ; diamètre 1,5 cm; masse 100 g), en éluant par de l'acétate d'éthyle-éther de pétrole 40-60°C de 40°C. On obtient 0,15 g de 4[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-Un mélange de 0,65 g de dichlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-(8/2 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 41 à 100 sont réunies puis oncentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine 15 20 25

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_{J)}SO d6, δ en ppm): 1,00 (t, J = 7 Hz: 3H);
1,36 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); de 1,85 à 2,10 (mt: 4H);
2,59 (t, J = 7 Hz: 2H); 2,68 (d large, J = 12 Hz: 2H); 3,05 (t très large, J = 7 Hz: 2H); 3,33 (mt: 2H); 3,96 (s: 3H); 3,98 (q, J = 7 Hz: 2H); 7,35 (d, J = 2,5 Hz: 2H);

(thiazol-2-ylthio)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile

épaisse jaune.

692

IH); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : IH); 7,64 (d, J = 3,5 Hz : IH); 7,72 (d, J = 3,5 Hz : IH); 7,97 (d, J = 9 Hz : IH); 8,70 (d, J = 1 Hz : IH).

Le dichlorhydrate de 1-(2-chloro-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a éte préparé dans l'exemple 51.

5 Exemple 54

Acide 4-{3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yf)-propyi}-1-(3-phényl-allyf)pipéridine-4-carboxylique

Un mélange de 0,13 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-ally]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle dans 2 cm³ de dioxanne, 2 cm³ de méthanol et 1,32 cm³ d'une solution aqueuse de soude 5N est porté à une température voisine de 70°C pendant 18 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduire (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 10 cm³ d'eau, acidifié avec de l'acide acétique, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décanté puis filtré et rincé avec 2 fois 10 cm³ d'éthanol. On obtient 0,12 g de d'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-allyl)-pipéridine-4-carboxylique, sous forme d'un solide blanc fondant à 240°C.

15

10

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂),SO d6, δ en ppm): 1,35 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 1,50 à 1,75 (mt: 4H); de 1,85 à 2,10 (mt: 4H); 2,63 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); de 2,95 à 3,15 (mt: 4H); 3,96 (s: 3H); 6,26 (dt, J = 16 et 7 Hz: 1H); 6,50 (dt, J = 16 Hz: 1H); de 7,10 à 7,50 (mt: 7H); 8,06 (dt, J = 9 Hz: 1H); 8,69 (s large: 1H).

4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl}-propyl]-1-(3-phényl-allyl)-pipéridine-4carboxylate d'éthyle 25 A un mélange de 0,31 g de 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, de 0,1 cm³ de trans-cinnamaldéhyde dans 10 cm³ d'éthanol on ajoute 77 mg de complexe borane-pyridine. Le mélange réactionnel est porté à une température voisine de 77°C pendant 22 heures. Après refroidissement aux environs de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite 30 (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est repris par 10 cm³ d'eau, extrait avec 2 fois 10 cm³ de dichlorométhane, séché sur sulfate de magnésium,

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

350

filtre puis concentré à sec dans les conditions ci-dessus. Le résidu obtenu est chromatographié sous une pression d'argon de 60 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 70-200µ; diamètre 2,5 cm; masse 20 g), en éluant par 500 cm³ d'un mélange d'acétate d'éthyle-cyclohexane (40/60 en volumes), puis d'un mélange de dichlorométhane-méthanol (95/5 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies puis concentrées à sec dans les conditions ci-dessus. On obtient 0,13 g de 4-[3-(fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-allyl)-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle, sous forme d'une huile visqueuse.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD_j), SO d6, δ en ppm): 1,01 (t, J = 7 Hz: 3H);
1,40 (t large, J = 11,5 Hz: 2H); de 1,45 à 1,75 (mt: 4H); de 1,90 à 2,05 (mt: 4H);
2,65 (d très large, J = 12 Hz: 2H); 3,02 (d, J = 7 Hz: 2H); 3,05 (mt: 2H); 3,96 (s: 3H); 3,97 (q, J = 7 Hz: 2H); 6,25 (dt, J = 16 et 7 Hz: 1H); 6,51 (d, J = 16 Hz: 1H);
de 7,15 à 7,50 (mt: 7H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,70 (d, J = 1 Hz: 1H).

Le 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylate d'éthyle a été préparé dansl'exemple 11.

Exemple 55

15

Acide 4-[3-(3-chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phenyl-propyl)piperidine-4-hydroxamique Une solution de 0,1 g de 4-{3-(3-chloro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phenyl-propyl)-propyl)-propyl]-1-(3-phenyl-propyl)-propyl)-propyl]-1-(3-phenyl-propyl)-propyl)-propyl]-

30 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₁)₂SO d6, δ en ppm): 1,33 (mt: 2H); 1,51 (mt: 2H); de 1,60 à 1,80 (mt: 4H); de 1,90 à 2,10 (mt: 4H); 2,18 (t, J = 7 Hz:

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

351

2H); de 2,45 à 2,65 (mt: 4H); 3,12 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 3,96 (s: 3H); de 7,15 à 7,25 (mt: 3H); 7,28 (t mt, J = 7,5 Hz: 2H); 7,36 (d, J = 2,5 Hz: 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,56 (mf: 1H); 8,67 (s: 1H); 10,37 (mf:

4-[3-(3-Chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phenyl-propyl)-piperidine 4-tert-butoxy-amide s

phénylpropyl)pipéridine-4-carboxylique, 0,175 g de (1-hydroxybenzotriazole de (1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodilmide hydrochloride) et 0,58 cm³ de triéthylamine et 0,4 g de 0-tert-butyle hydroxylamine est agitée pendant 48 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel 25 cm³ de dichlorométhane et les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sous pression 2,5 cm; masse 18 g), en éluant par un mélange de dichlorométhane méthanol est dilué par 50 cm3 d'eau, agité puis décanté. La phase aqueuse est extraite par 2 fois magnésium, filtrés puis évaporés sous pression réduite (2 kPa) à une température atmosphérique, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 µ; diamètre ammoniaque (40/5/0,2 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies Un mélange de 0,5 g d'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-0,498 g hydrate),

15

10

puis évaporées dans les conditions décrites précédemment. On obtient 0,27 g de 4-[3-(3-chloro-6-methoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phenyl-propyl)-piperidine-4-tert-

2H); 1,54 (mt: 2H); 1,67 (mt: 4H); 1,95 (t large, J = 11 Hz: 2H); 2,08 (d large, J = 13,5 Hz: 2H); 2,19 (t, J = 7 Hz: 2H); de 2,50 à 2,65 (mt: 4H); 3,14 (t large, J = 7,5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃),SO d6, 8 en ppm): 1,09 (8: 9H); 1,35 (mt: Hz: 2H); 3,98 (s: 3H); de 7,10 à 7,25 (mt: 3H); 7,27 (t large, J = 7,5 Hz: 2H); 7,36 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 7,45 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H); 8,68 (s:1H); 10,06 (s large:1H). butoxy-amide. .

dichlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(3phénylpropyl}-pipéridine-4-carboxylique a été préparé dans l'exemple 4.

Le 4[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(3-phénylpropyl)-pipéridine-4carboxylate de benzyle a été préparé dans l'exemple 4. 30

PCT/FR01/03559 WO 02/40474

352

Exemple 56

Chlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3 (2,5-difluorophényf)-prop-2-ène-yl]-pipéridine-4-carboxylique En opérant de manière analogue à l'exemple 54, on prépare le chlorhydrate de l'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[3-(2,5-difluorophényl)-prop-2-S

ène-yl]-pipéridine-4-carboxylique.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃), SO d6 avec ajout de quelques gouttes de CD₃COOD d4 à une température de 383K, 8 en ppm) : 1,73 (mt : 6H) ; 2,22 (d large, J = 14 Hz: 2H); 3,01 (mf: 2H); 3,11 (t large, J = 7 Hz: 2H); 3,42 (d très large, J = 12 Hz: 2H); 3,94 (d, J = 7 Hz: 2H); 3,98 (s: 3H); 6,48 (dt, J = 16,5 et 7 Hz: 1H);

6,93 (d, J = 16,5 Hz: 1H); de 7,10 à 7,30 (mt: 2H); 7,35 (s large: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 2,5 Hz: 1H); 7,44 (mt: 1H); 7,98 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,64 (s large: 1H). 10

Exemple 57

Acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propys]-1-[2-(2,5-

difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-hydroxamique 12 En opérant de manière analogue à l'exemple 55, on prépare l'acide 4-[3-(3-fluoro-6méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridine-4hydroxamique.

11 Hz: 2H); de 2,55 à 2,75 (mt: 4H); 3,00 (mt: 2H); 3,97 (s: 3H); 4,12 (t, J = 5,5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃), SO d6, 8 en ppm): 1,31 (t très large, J = 12,5 Hz: 2H); de 1,45 à 1,70 (mt: 4H); 2,02 (d large, J = 12,5 Hz: 2H); 2,10 (t large, J = Hz: 2H); 6,75 (mt: 1H); 7,14 (mt: 1H); 7,24 (mt: 1H); 7,33 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz: 1H); 7,96 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,63 (mf: 1H); 8,70 (d, J = 0,5 Hz: 1H); 10,40 (mf: 1H). 20

Exemple 58

25

Acide 1-cinnamyl 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4hydroxamique En opérant de manière analogue à l'exemple 55, on prépare l'acide 1-cinnamyl 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-hydroxamique.

PCT/FR01/03559

353

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₂)₂SO d6, avec ajout de quelques gouttes de CD₂COOD d4, à une température de 373K, 8 en ppm): de 1,50 à 1,75 (mt : 6H) ; 2,23 (d large, J = 14 Hz : 2H) ; 2,81 (t large, J = 11,5 Hz : 2H) ; 3,04 (mt : 2H) ; 3,22 (d large, J = 11,5 Hz : 2H) ; 3,69 (d, J = 7 Hz : 2H) ; 3,97 (s : 3H) ; 6,24 (dt, J = 16 et 7 Hz : 1H) ; 6,78 (d, J = 16 Hz : 1H) ; de 7,20 à 7,50 (mt : 7H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,62 (s large : 1H).

Exemple 59

Ŋ

4-[3-(3-chloro-6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de sodium

10 En opérant de manière analogue à l'exemple 1, on prépare le 4-[3-(3-chloro-6-trifluorométhyl-quinolin-4-yl)-propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénoxy)-éthyl]-pipéridine-4-carboxylate de sodium.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₂)₃SO d6, δ en ppm): 1,09 (t très large, J = 11,5 Hz: 2H); de 1,40 à 1,70 (mt: 4H); 1,98 (d large, J = 11,5 Hz: 2H); de 2,50 à 2,70 (mt: 4H); 3,22 (t large, J = 7 Hz: 2H); 4,10 (t, J = 5,5 Hz: 2H); 6,74 (mt: 1H); 7,12 (mt: 1H); 7,23 (mt: 1H); 8,06 (d large, J = 9 Hz: 1H); 8,26 (d, J = 9 Hz: 1H); 8,54 (s large: 1H); 9,00 (s: 1H).

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon l'invention, le cas contenant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération controllée.

30 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

354

élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants. Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles sou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifants, dispersants et stabilisants.

10 La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaccutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols sees destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 µm, par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés hétérocyclylalcoyl pipéridine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérieme. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par

30

voie intraveincuse pour un adulte.

355

REVENDICATIONS

Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale :

pour lequel:

 $X_i,\,X_j,\,X_j,\,X_k$ et X_j représentent respectivement >C-R', à >C-R', ou bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

R,, R',, R',, R',, R',, R',, sont identiques ou différents et représentent un atome S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétérocyclyle soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou représentent un radical méthylène cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CONRaRb pour lesquel Ra et Rb sont définis nétérocyclylméthyloxy, ou bien R, peut également représenter difluorométhoxy, ou un radical de structure - C"F_{lart}, -SC"F_{lart}, ou -OC"F_{lart}, pour lesquels m est un entier d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, cycloalcoyle, phényle, phénylthio, hétérocyclyle ou hétérocyclylthio aromatique mono ou bicyclique, hydroxy, alcoyloxy, trifluorométhoxy, alcoylthio, trifluorométhylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoyithio, cyano, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, aromatique mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de substitué par fluoro, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, -NRaRb ou -CONRaRb (pour lesquel Ra et Rb peuvent représenter hydrogène, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, carboxy, alcoyloxycarbonyle, comme précédemment, ou représentent phénoxy, hétérocyclyloxy, benzyloxy, le 1 à 6 ou bien R's peut également représenter trissuoracétyle,

R₂ représente carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, cyano, -CONRaRb (pour lequel Ra et Rb représentent respectivement hydrogène, alcoyle, cycloalcoyle, phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, ou l'un de Ra

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

356

ou Rb représente hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, ou Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un autre hétéroatome choisi parmi O, S ou N et portant le cas échéant un substituant alcoyle, phényle ou hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique sur l'atome d'azote ou le cas échéant dont l'atome de soufre est oxydé à l'état sulfinyle ou sulfonyle), ou R, représente hydroxyméthyle, alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone substitué par carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, cyano ou -CONRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, ou R, représente un radical de structure -CF₂-Rc, -C(CH₂)₂-Rc, -CO-Rc, -CHOH-Rc, -C(cycloalcoyle)-Rc, ou -CH=CH-Rc pour lequel Rc est

S

R₁ represente un radical phényle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, alk-R², pour lequel alk est un radical alcoyle et R², représente hydrogène, halogène, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfinyle, alcoylamino,

carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, ou -CONRaRb pour lequel

Ra et Rb sont définis comme ci-dessus,

10

hydroxy, alcoylthio, alcoylshine, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylamino, dialcoylamino, cycloalcoyle, cycloalcoyloxy, cycloalcoylthio, cycloalcoylsulfinyle, cycloalcoylsulfonyle, cycloalcoylamino, N-cycloalcoyle, phénylsulfonyle, phénylsulfinyle, phénylsulfinyle, phénylsulfinyle, phénylsulfinyle, phénylsulfinyle, phénylsulfinyle, phénylsulfinyle, phénylsulfonyle, phényle, ph

N-cycloalcoyl N-phényl amino, -N-(phényle), phénylalcoyloxy, phénylalcoylitio, phénylalcoylsulfinyle, phénylalcoylsulfonyle, phénylalcoylsulfonyle, phénylalcoylsulfonyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-phénylalcoyl amino, benzoyle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, hétérocyclyloxy, hétérocyclylitio, hétérocyclylsulfonyle, hétérocyclylianino, hétérocyclylsulfonyle,

N-cycloalcoyl N-bétérocyclyl amino, hétérocyclylacoyloxy, hétérocyclyl amino, hétérocyclylacoyloxy, hétérocyclylacoylthio, hétérocyclylalcoylsulfonyle, hétérocyclylalcoylamino, N-alcoyl N-bétérocyclyl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, N-cycloalcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, (les parties hétérocyclyle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), carboxy, alcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus dans la définition de R2, ou bien R°, représente

CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, phénylalooyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalcoyle dont la partie hétérocyclyle est aromatique mono ou bicyclique, phénoxyalcoyle, phénylthioalcoyle, phénylsulfinylalcoyle, phénylsulfonylalcoyle, phénylaminoalcoyle, N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétérocyclyloxyalcoyle,

PCT/FR01/03559

357

phényisulfonyle, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène, alcoyle ou N-alcoyl N-phényl aminoalcoyle, hétérocyclyle aromatique mono ou bicyclique, hétérocyclylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, (les parties hétérocyclylsulfinyle, hétérocyclylsulfonyle, (les parties hétérocyclyle citées ci-avant cycloalcoyle, ou bien R3 représente un radical -C=C-Rd pour lequel Rd est alcoyle, hétérocyclylthioalcoyle, représente un radical -CF2-phényle ou -CF2-hétérocyclyle aromatique mono ou hétérocyclylsulfonylalcoyle, hétérocyclylaminoalcoyle, N-alcoyl N-hétérocyclyl aminoalcoyle, hétérocyclylthio, étant aromatiques mono ou bicycliques), phénylthio, phénylsulfinyle, phénylthioalcoyle, heterocyclyle citées ci-avant étant aromatiques mono ou bicycliques), ou bien Rº, phénoxyalcoyle, hétérocyclylthioalcoyle, hétérocyclylsulfinylalcoyle, hétérocyclyloxyalcoyle, phénylalcoyle, hétérocyclylalcoyle, bicyclique, phényle,

10

Y représente un radical >CH-Re pour lequel Re est hydrogène, fluoro, hydroxy, alcoyloxy, cycloalcoyloxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cycloalcoyloxycarbonyle, -NRaRb ou -CO-NRaRb pour lesquel Ra et Rb sont définis comme ci-avant pour R, ou représentent l'un un atome d'hydrogène et l'autre un radical alcoyloxycarbonyle, acyle, cycloalcoylcarbonyle, benzoyle ou hétérocyclylcarbonyle dont la partie hétérocyclyle est aromatique mono ou bicyclique, ou bien Y représente un radical difluorométhylène, carbonyle, hydroxyiminométhylène, alcoyloxyiminométhylène, cycloalcoylòxyiminométhylène, ou un radical cycloalcoylène-1,1 contenant 3 à 6 atomes de carbone, et

n est un nombre entier de 0 à 4

tent entendu que les radicaux ou portions phényle, benzyle, benzoyle ou bétérocyclyle mentionnés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués sur le cycle par 1 à 4 substituants choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoyloxyalcoyle, halogénoalcoyle, trifluorométhyle, trifluorométhyle, trifluorométhylthio, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano, alcoylamino, -NRaRb pour lequel Ra et Rb sont définis comme ci-dessus, phényle, hydroxyalcoyle, alcoylthioalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle,

étant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,

WO 02/40474 PCT/FR01/03559

358

sous feurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous leur forme syn ou anti ou leur mélange ainsi que leurs sels.

2. Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que X1, X2, X3, X4 et X3, représentent respectivement >C-R1 à >C-R1, nu bien l'un au plus d'entre eux représente un atome d'azote,

R., R',, R', R', R', R', and identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy, ou représentent un radical méthylène substitué par alcoyloxy

R₂ représente carboxy, alcoyloxycarbonyle, -CONRaRb (pour lequel Ra représente un atome d'hydrogène et Rb représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy) ou R₂ représente hydroxyméthyle, alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone substitué par carboxy, alcoyloxycarbonyle,

représente hydrogène, cycloalcoyle, cycloalcoylthio, phényle, phénoxy, phénylthio, 15 phénylamino, hétérocyclyloxy, hétérocyclylthio ou bien R°, représente -CR'b=CR'c-R'a pour lequel R'a représente phényle, et pour lequel R'b et R'c représentent hydrogène,

R, représente un radical alk-R', pour lequel alk est un radical alcoyle et R',

Y représente un radical >CH-Re pour lequel Re est hydrogène, fluoro ou hydroxy,

n est un nombre entier de 2 à 3

- ciant entendu que les radicaux ou portions phényle ou hétérocyclyle mentionnés cidessus peuvent être éventuellement substitués sur le cycle par l à 4 halogènes, et érant entendu que les radicaux et portions alcoyle ou acyle contiennent (sauf mention spéciale) l à 10 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée et que les radicaux cycloalcoyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone,
- 25 sous leurs formes énantiomères ou diastéréoisomères ou les mélanges de ces formes, et/ou le cas échéant sous leur forme syn ou anti ou leur mélange ainsi que leurs sels.
- 3. Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 4-{3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl}-1-{2-(thién-2-yl)thioéthyl}-pipéridine-4-carboxylique, ainsi que ses sels.

250

- 4 Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénoxy)éthyl]-pipéridine-4-carboxylique, ainsi que ses sels.
- 5- Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 4-[3-(3-chloro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-propyl]-1-(2-thiazol-2-thioéthyl)-pipéridin-4-carboxylique, ainsi que ses sels.
- 6- Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 1-(2-cyclopentylthio-éthyl)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-pipéridine-4-carboxylique, ainsi que ses sels.
- 10 7- Un dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine sclon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'acide 4-[3-(3-fluoro-6-méthoxy-quinolin-4-yl)-propyl]-1-(3-phényl-allyl)-pipéridine-4-carboxylique, ainsi que ses sels.
- 8- Un procédé de préparation de dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R, définie dans la revendication 1, sur le dérivé hétérocyclylalcoyl pipéridine de formule générale:

12

dans laquelle X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, R₁, R₅, Y et n sont définis comme précédenment, et R₅ étant protégé lorsqu'il porte un radical carboxy ou amino, suivie le cas échéant de l'élimination du radical protecteur d'acide ou d'amine, éventuellement de la séparation des formes énantiomères ou diastéréoisomères et/ou le cas échéant des formes syn ou anti et éventuellement de la transformation du produit obtenu en un sel.

20

9- Un procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la condensation de la chaîne R, sur la pipéridine s'effectue par action d'un dérivé de formule générale :

×-×

WO 02/40474

PCT/FR01/03559

360

dans laquelle R, est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyle, un radical trifluorométhylsulfonyle ou ptoluènesulfonyle.

- 10- Un procédé selon l'une des revendications 8 ou 9, caractérisé en ce que, lorsque 18, représente un radical -alk-R°, pour lequel alk est un radical alcoyle et R°, représente un radical -C=C:Rd dans lequel Rd est phényle, phénylalcoyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalcoyle aromatique mono ou bicyclique, la réaction s'effectue de préférence par condensation d'un halogénure d'alcynyle : HC=C-alk-X pour lequel alk est défini comme ci-dessus et X est un atome d'halogène, puis substitution de la chaîne par un radical phényle, phénylalcoyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalcoyle.
- 11- Un procédé selon l'une des revendications 8 ou 9, caractérisé en ce que, lorsque R, représente un radical -alk-R°, pour lequel alk est un radical alcoyle et R°,

représente un radical phénoxy, phénylthio, phénylamino, hétérocyclyloxy,

- hetérocyclylthio ou hétérocyclylamino dont la partie hétérocyclyle est aromatique, la réaction s'effectue de préférence par construction de la chaîne étapes par étapes en condensant d'abord une chaîne HO-alk-X pour laquelle X est un atome d'halogène, puis en transformant la chaîne hydroxyalcoyle obtenue en une chaîne halogénoalcoyle, méthanesulfonylalcoyle ou p.toluènesulfonylalcoyle et enfin en faisant agir en milieu basique un dérivé aromatique de structure At-ZH pour lequel Ar est un radical phényle ou hétérocyclyle aromatique et Z est un atome de souffe, d'oxygène ou d'azote.
- 12- Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication l, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs
 - 25 diluants et/ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables